UNIVERSITY OF HAWAII LIBRARY
FEB 3 '61

EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
P. HUBER · R. MATTHEY · A. v. MURALT · L. RUZICKA
Basel Lausanne Bern Zürich
Redactor: H. MISLIN, Basel-Mainz

BIRKHÄUSER VERLAG BASEL
SUISSE – SCHWEIZ – SVIZZERA – SWITZERLAND

SOMMAIRE – INHALT – SOMMARIO – CONTENTS

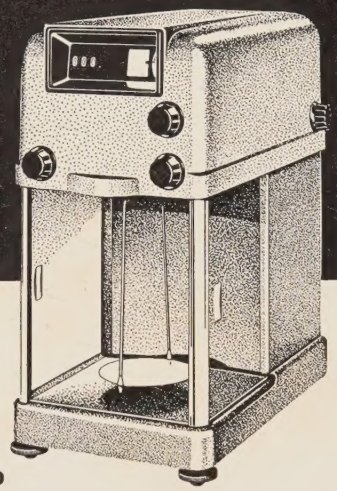
W. Klyne and V. Prelog: Description of Steric Relationships Across Single Bonds 521
G. Röhrborn: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene 523

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

J. Willems: Über die orientierte Aufwachsung (Epitaxie) von Polyacrylnitril auf den Spaltflächen von KCl und NaCl. . . 530
H. Immer, M. Lj. Mihailović, K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger: Zur Umsetzung von 3α-Hydroxy-5β-Steroiden mit Blei(IV)-acetat 530
C. Djerassi, A. A. P. G. Archer, T. George, B. Gilbert, J. N. Shoolery, and L. F. Johnson: Alkaloid Studies XXV. The Structures of the Aspidosperma Alkaloids Cylindrocarpine and Cylindrocarpidine 532
C. de Marco und M. Coletta: Spontane Transsulfuration zwischen organischen Thiosulfonsäuren und Sulfinsäuren . . . 534
P. Hemmerich: Über das Verhalten von Riboflavin-Semichinon gegen Metallionen. Modellstudien zur Metall-Flavoenzymkatalyse 534
K. Schreiber und H. Ripperger: Über die Konstitution von Solanocapsin 536
I. N. Bhatt, T. A. Venkitasubramaniam, and R. Viswanathan: Effect of γ-Irradiation on Blood Lipids 537
W. Menke: Das allgemeine Bauprinzip des Lamellarsystems der Chloroplasten 537
J. Neumann: The Uptake of Coumarin by *Helianthus* Hypocotyl Segments 538
Marga Lemppenau: Regenerattypen der Flügelimaginalscheibe bei *Antheraea pernyi* Guér. und anderen Großschmetterlingen 539
W. Weber und K. Kriesten: Über die Ausschleusung nukleolärer Substanz im Milchdrüsenepithel der weissen Maus . . . 540
N. Gilboa-Garber, D. Nelken, and J. Gurevitch: The Osmotic Fragility of Thrombocytes of Laboratory Animals 542
R. Altschul and R. Moroz: Influence of Glutathione on Serum Cholesterol in Rabbits 543
R. A. Edgren and D. W. Calhoun: Multiple Effects of Oestrone and Testosterone Propionate in Combination: Simultaneous Effects on Vaginal Keratinization and Uterine Growth . . . 544
E. Mascitelli-Coriandoli: Das Reserpin bei experimenteller Thyreotoxikose: Seine Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes 546
A. Káldor and Z. Szabó: Studies on the Hypoglycemic Effect of 'Vincamin' 547
D. S. Ghanekar and B. M. Braganca: Folic Acid Degradation by the Peroxidase from *Cicer arietinum*. 548
Ilse Kühl und K. Schubert: Wirkung von Δ^4-Cholesten-3,6-dion auf die Auslösung und Entwicklung von Tumoren. . . 549
G. Lilleheil and K. Naess: Presynaptic Effect of D-Tubocurarine 550
G. Rudolph: Multiple Innervation von Muskelfasern im *M. vocalis* des Menschen 551
J. Machova: Relationship between the Effectiveness of Cardiac Glycosides in Cats and their Interference with Red Cell Potassium Transport 553
E. Sondergaard, J. G. Bieri, and H. Dam: Further Observations on the Effects of Selenium and Antioxidants on Exudative Diathesis in Chicks 554
L. Sperti and E. Xamin: Effects of Selective Intracranial Section and Stimulation of Vago-Accessory Roots. I. Afferent Fibers from Lungs and Aortic Area 556
L. Sperti and E. Xamin: Effects of Selective Intracranial Section and Stimulation of Vago-Accessory Roots. II. Efferent Cardio-inhibitory Fibers 556
J. Rerabek: Some Observations about Effects of Isologous Splenic Cells on Lethally Irradiated Mice 557
V. L. Vidovič et J. Arnovljevič-Brankovič: Effet de l'hypothermie modérée sur le comportement maternel de la rate . 558
J. P. Viret: Corrections des erreurs de mesure en microphotométrie (Studiorum Progressus) 559
H. P. Rieder, G. Ritzel, H. Spiegelberg und F. Gnirss: Serologische Versuche zum Nachweis von «Taraxein» (Studiorum Progressus) 561
J. L. Amiel et G. Mathé: Injection à des souris nouveau-nées de cellules hématopoiétiques homologues de donneurs adultes ou embryonnaires. Fréquence de la greffe érythroblastique et de la «Runt Disease» (Studiorum Progressus) 563
C. J. E. A. Bulder: A Simple Device for Steady State Cultures of Microbes (Pro Experimentis) 565
Nobelpreise 1960 567
Congressus 568
Corrigendum 568

Mettler

Analysenwaagen Typ H 200 mg optische Skala



H15 Makro
H16 Halbmikro

Unser Ziel ist, laufend neue Instrumente zu entwickeln, die den steigenden Anforderungen in Forschung und Industrie jederzeit entsprechen, die einfach konzipiert und damit betriebssicher sind.
E. Mettler, Pelikanstrasse 19, Zürich

Verzeichnis der Inserenten – Liste des annonceurs – List of Advertisers – Experientia XVI/12

Bios Laboratories, Inc., New York
CIBA-Aktiengesellschaft, Basel
Farmochimica Cutolo-Calosi S. p. A., Turin
Ganz Optar AG, Zürich
J. R. Geigy A.G., Basel
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel
Long Island Biological Association, Cold Spring Harbor, N. Y.
Lonza A.G., Basel
E. Mettler, Zürich
Philips AG, Zürich
Sandoz AG, Basel
Steiner & Co., Basel

L'Experientia paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Abonnement pour un an frs. 68.–. Ce prix s'entend en francs suisses.

Die Experientia erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Ausland durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. Der Abonnementspreis beträgt Fr. 68.–.

Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 220.–, $^1/_2$ Seite Fr. 132.–, $^1/_4$ Seite Fr. 77.–. Inseratenannahme durch den Verlag.

Experientia esce al 15 di ogni mese e puo esser richiesta ad ogn libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. L'abbonamento annuo è di fr. 68.–. Il prezzo vanno intesi in valuta svizzera.

Experientia is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price by annual subscription is fr. 68.–. Price in Swisscurrency.

Prices for advertising: $^1/_1$ page fr. 220.–, $^1/_2$ page fr. 132.–, $^1/_4$ page fr. 77.–. Advertisements should be sent to the publishers.

© *1960 Birkhäuser Verlag, Basel 10 Schweiz, Elisabethenstrasse 19, Telephon (061) 23 18 10; Telegrammadresse: Edita Basel*

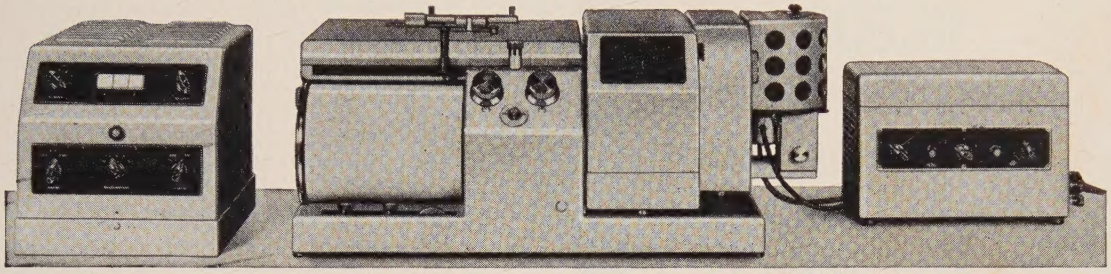
Printed in Switzerland by Birkhäuser AG., Basel

ZEISS

Registrierendes Spektralphotometer RPQ 20 A

Besondere Merkmale:

- Zweistrahlverfahren mit elektrischer Quotientenbildung. Strahlenteilung ohne bewegte optische Elemente.
- Wahlweise Registrierung von Transmissionsgrad, Extinktion (von 0 bis 1 oder 1 bis 2) und Intensität.
- Wellenlängenbereich von 200 mμ bis 2500 mμ.
- Zusatzgeräte für Remissionsmessung im Zweistrahlverfahren, für die Registrierung von Fluoreszenz- und Flammenspektren im Einstrahlverfahren.



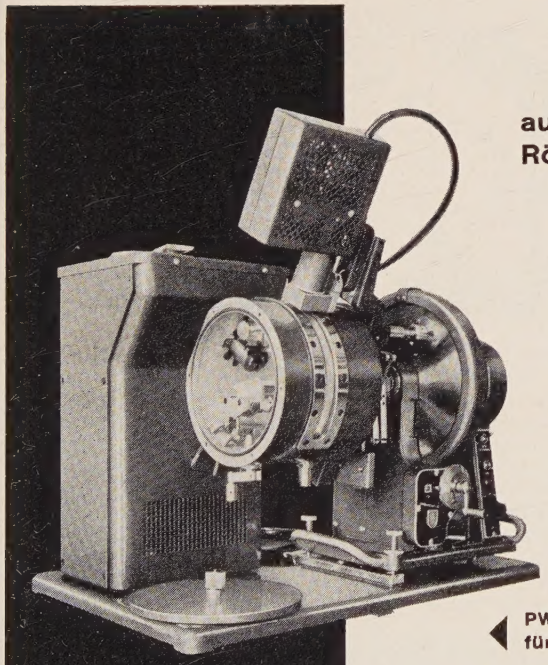
Bitte verlangen Sie den Prospekt Nr. 50-658/E

Zuverlässige Beratung und Service durch eigenes Fachpersonal

CARL ZEISS

Generalvertretung für die Schweiz:

GANZ Optar AG
ZÜRICH
Bahnhofstr. 40 Tel. (051) 25 16 75



Spektralanalyse

auch der leichten Elemente (Na) mit Röntgen-Vakuumspektrograph und Diskriminator

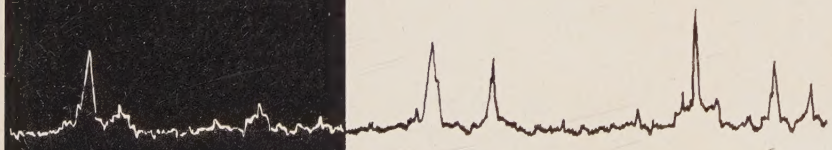
Die modernste, erprobte Philips-Apparatur arbeitet

- **einfacher**
- **rascher**
- **exakter**
- **empfindlicher**
- **sicherer**
- **zerstörungsfrei**

Neues aus unserem Lieferprogramm:

- **Vakuumspektrograph mit Spezial-Röntgenröhre hoher Dosisleistung und mit höchstem Auflösungsvermögen.**
- **Einelement-Goniometer für Routineanalysen**
- **Feinfokusröhren für Diffraktion**

PW 1540, Vakuum-Spektrograph robuster Bauart für Forschungs- und Routinearbeit



PHILIPS

Alles für Diffraktion und Analyse lieferbar durch

Philips AG Zürich, Abt. Industrie, Binzstr. 38
Telephon 051/25 86 10 und 27 04 91

*

WE NEVER
SAY "NO"

WE SHIP YOUR
ORDER TODAY
(Air Mail or Parcel Post, as you wish)

18,000
CHEMICALS FOR
IMMEDIATE DELIVERY
FROM STOCK.
LARGEST VARIETY
ANYWHERE

Ask for our new catalogue

BIOS *Laboratories, Inc.*
17 West 60th St., New York City 23, U.S.A.
Kabeladresse: BIOSLAB

Biological Clocks

Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology

Volume XXV (1960), 530 + xi quarto pages, with numerous figures

Authoritative reviews of current research and trends of research in biological rhythms and orientation. 50 papers, plus edited discussions. Table of contents sent on request.

Previous volumes still available: IX (1941) Genes and Chromosomes; XIII (1948) Biological Applications of Tracer Elements; XIV (1949) Amino Acids and Proteins; XV (1950) Origin and Evolution of Man; XVI (1951) Genes and Mutations; XVII (1952) The Neuron; XVIII (1953) Viruses; XIX (1954) The Mammalian Fetus; XX (1955) Population Genetics; XXI (1956) Genetic Mechanisms; XXII (1957) Population Studies; XXIII (1958) Exchange of Genetic Material; XXIV (1959) Genetics and Twentieth Century Darwinism.

Prices:
Institutions and Booksellers: All volumes $12. each.
Individuals: Single volume—$8. Sets—any two different volumes, $14; plus $5 for each additional volume.
Postage per volume: Domestic 25 cents, Canada and foreign 50 cents.

Address: Long Island Biological Association
Cold Spring Harbor, New York

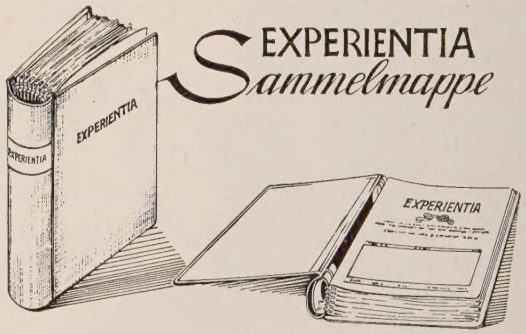
Die Fabrikation von elektrischen Kondensatoren bedingt auch chemische Untersuchungen von Rohmaterialien, Forschungsarbeit auf dem Gebiete der Imprägnation mit Lacken, Harzen und Wachsen, sowie Überwachung galvanischer und elektrolytischer Vorgänge. Wir suchen zur Ausführung dieser Aufgaben in gut eingerichtetem Laboratorium und in Zusammenarbeit mit den physikalischen Laboratorien, sowie der Fabrikationsabteilung einen

dipl. Chemiker

als Chef des Chemielabors. Interessenten, welche in mittelgroßem Unternehmen sich voll und selbständig für diese Aufgabe einsetzen möchten, mögen ihre Offerte mit Lebenslauf, Lohnansprüchen und Angabe des frühesten Eintrittstermins richten an

Direktion **Condensateurs Fribourg SA.** (Schweiz)

EXPERIENTIA
Sammelmappe



Diese Mappe hat den Zweck, die Hefte des laufenden Jahrganges zusammenzuhalten, bevor der komplette Jahrgang gebunden werden kann. Die einzelnen Hefte können mittels einer neuartigen patentierten Haltevorrichtung in die Mappe eingeheftet und im Bedarfsfall wieder herausgelöst werden. Mit dieser geschmackvoll in Kunstleder gebundenen Mappe soll dem Übelstand abgeholfen werden, dass einzelne Hefte im Laufe des Jahres verlorengehen und vor dem Einbinden nachbezogen werden müssen. Die Sammelmappe ist so massiv konstruiert, daß sie ihren Dienst auf Jahre hinaus leisten wird.

Preis in Kunstleder gebunden: Fr. 6.75

— — — — — — — — — — — — — —

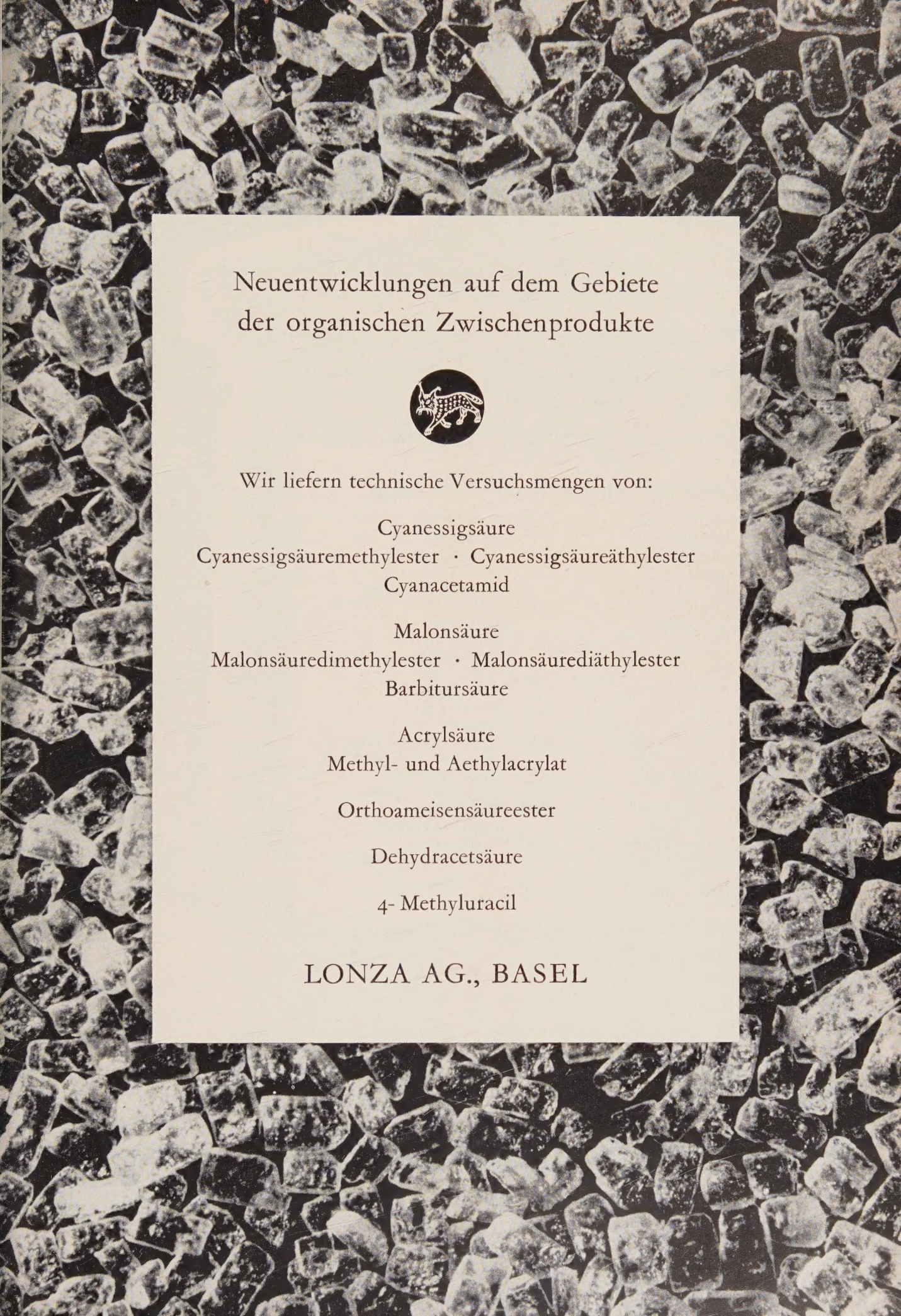
BESTELLSCHEIN

An den Birkhäuser Verlag, Basel 10 (Schweiz)
Ich bestelle... Sammelmappe(n) zum Preise von Fr. 6.75

Name: Vorname:

Ort: Strasse:

Bitte in Blockschrift schreiben



Neuentwicklungen auf dem Gebiete der organischen Zwischenprodukte

Wir liefern technische Versuchsmengen von:

Cyanessigsäure
Cyanessigsäuremethylester · Cyanessigsäureäthylester
Cyanacetamid

Malonsäure
Malonsäuredimethylester · Malonsäurediäthylester
Barbitursäure

Acrylsäure
Methyl- und Aethylacrylat

Orthoameisensäureester

Dehydracetsäure

4- Methyluracil

LONZA AG., BASEL

Originalpräparate der Roche-Forschung

1898 ‹SIROLIN› Hustenmittel
1904 ‹DIGALEN› gereinigtes Digitalpräparat
1909 ‹PANTOPON› gereinigtes Opiumalkaloid
1919 ‹SPASMALGIN› Spasmolyticum, Analgeticum
1921 ‹ALLONAL› Hypnoticum
1931 ‹PROSTIGMIN› Vagotonicum
1934 ‹REDOXON› Vitamin C
1936 ‹BENERVA› Vitamin B_1
1938 ‹LIQUEMIN› Heparinpräparat
1939 ‹NARCONUMAL› Narkotikum
1940 ‹SYNKAVIT› Vitamin K
1942 ‹BECOZYM› Vitamin-B-Komplex-Faktoren
1949 ‹GANTRISIN› ROCHE Sulfonamid
1949 ‹RONICOL› Vasodilatator
1951 ‹RIMIFON› Tuberkuloticum
1954 ‹ROMILAR› Hustenmittel
1956 D-CYCLOSERIN ‹ROCHE› Antibioticum gegen TBC
1959 ‹MADRIBON› Depot-Sulfonamid
1960 ‹MARPLAN› Antidepressivum
1960 ‹TERSAVID› gegen Angina pectoris

...und weitere in Vorbereitung

F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. Basel

EXPERIENTIA

Vol. XVI – Fasc. 12 Pag. 521–568 15. XII. 1960

Description of Steric Relationships Across Single Bonds

By W. KLYNE[1] and V. PRELOG[2]

The growth of interest and knowledge regarding the steric relationships between atoms and groups connected by single bonds makes some agreed system of nomenclature desirable. At present different terms are used by different schools eg. *syn, anti, cis, trans, skew, gauche, opposed, staggered,* etc.; all of these have other meanings in other circumstances.

Relative position of two atoms or groups across a single bond. Let us consider the general system of four linked atoms A–X–Y–B (I), in which the middle bond XY is single, although the other two bonds AX and YB may be single or double. (For the sake of convenience, they will be shown as single in most of this discussion.) If this system is projected on to a plane at right angles to XY, it may be represented as IA[3]. The essential parameter, which defines the relative position of A and B across the bond X–Y, is the angle τ i.e. the angle AXYB, the *torsion angle* between A and B across the bond XY.

To distinguish between enantiomeric types the angle τ is considered as *positive* when it is measured *clockwise* from the *front* substituent A *to the rear* substituent B, (I) and *negative* when it is measured *anticlockwise* (II)[4].

Partial conformations. The partial conformation of two bonded atoms (X, Y) with all their substituents across the bond (X–Y) may be defined in terms of the *torsion angle between the two most preferred substituents* (one on each atom).

The most preferred substituents are chosen by means of the *Sequence Rules* of CAHN, INGOLD, and PRELOG[5]; the following additional rules are necessary for special cases.

(i) If all substituents on one of the two bonded atoms are identical, the *smallest* of the possible torsion angles is chosen to define the conformation.

(ii) If on a tetrahedral atom (X or Y) there are two like substituents *aa* and one unique substituent *b*, the position of the *unique substituent b* determines the conformational designation, *without reference to the sequence rule.*

These conventions suffice to deal with all combinations of tetrahedral, trigonal, or digonal atoms (X, Y), whereas most of the terms previously used – e. g., skew, gauche, opposed, staggered – apply only to one type of structure (e.g., two tetrahedral atoms).

Approximate description of conformations. It is often necessary to discuss the relative positions or conformations of groups across a bond X–Y, when the exact angles are not known. A combination of three almost self-explanatory simple terms may be used to describe the angle τ approximately. The terms *periplanar* and *clinal* are introduced to indicate 'approximately planar' and 'inclined', cf. (III). The terms *syn* and *anti* are used to indicate $\tau < 90°$ and $\tau > 90°$ (cf. IV). If the dividing lines shown in formulae III and IV are combined (as in V) the circle is divided into sextants[6]. (Abbreviations are shown in the Table). The use of *plus* and *minus* signs, where required to differentiate between enantiomeric conformations, has been discussed above (cf. VI); the combination of this distinction with the two previous ones gives the terms shown in formula VII and in the Table.

$0° \pm 30°$	± syn-periplanar	(± sp)
$+ 60° \pm 30°$	+ syn-clinal	(+ sc)
$+120° \pm 30°$	+ anti-clinal	(+ ac)
$180° \pm 30°$	± anti-periplanar	(± ap)
$-120° \pm 30°$	− anti-clinal	(− ac)
$- 60° \pm 30°$	− syn-clinal	(− sc)

Examples. Since torsion angles play an important role in discussions of stabilities, reaction mechanisms, optical rotatory dispersion, and other stereochemical problems, the proposed description of positions and conformations can often be used to define the geometry without the necessity for expensive diagrams (which are often not on the same page as the text). The following examples are taken from the recent literature. It

[1] Westfield College, London.

[2] Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich.

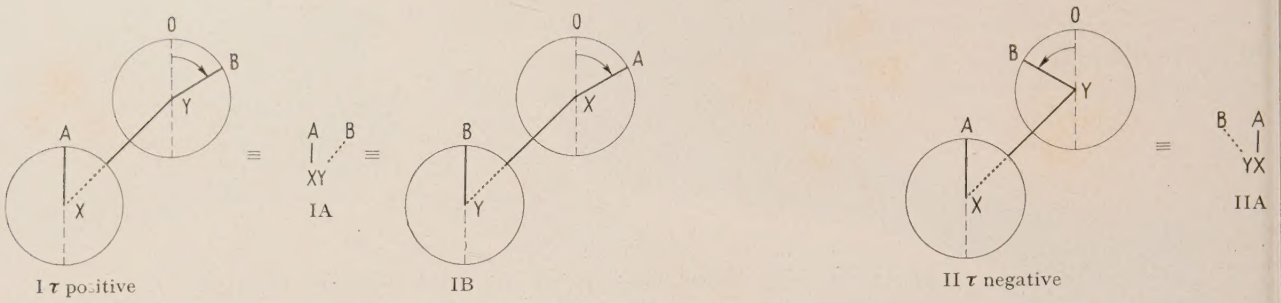
Acknowledgements. We are greatly indebted to many colleagues who have read drafts of this article and have given us their opinions and comments including the following: Professor D. H. R. BARTON, Dr. R. S. CAHN, Dr. A. S. DREIDING, Professor J. D. DUNITZ, Professor SIR CHRISTOPHER INGOLD, Dr. K. MISLOW, Professor G. OURISSON, and Dr. J. SICHER.

[3] In projection formulae of type (IA), Y should lie directly behind X; for the sake of legibility it is printed immediately to one side. It is convenient to show the valency bonds of the rear atom Y by dashed lines (– – –).

[4] The same sign is obtained if one condiders the system from the opposite direction – e. g. IB is I looked at from the direction B-Y to X-A; τ is still positive.

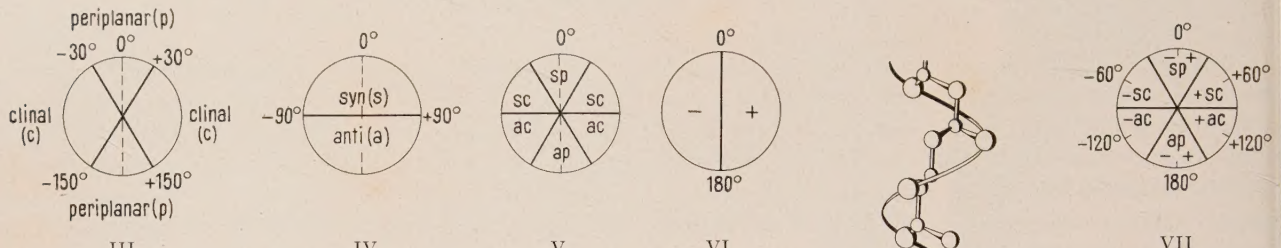
[5] R. S. CAHN, C. K. INGOLD, and V. PRELOG, Exper. *12*, 81 (1956).

[6] Sextants have been chosen because in the important case of two tetrahedral atoms (X, Y), the potential energy curve has six extrema.

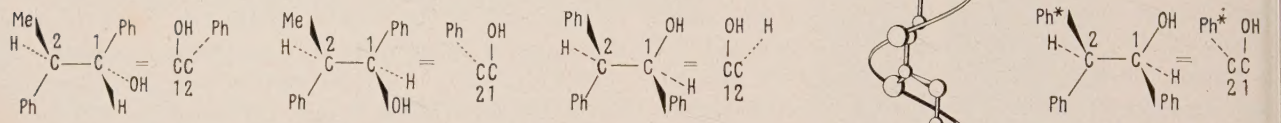


I τ positive

II τ negative



III IV V VI VII

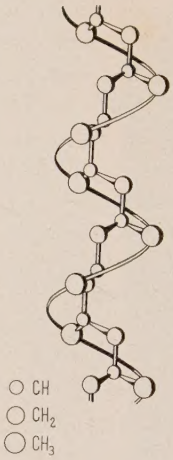


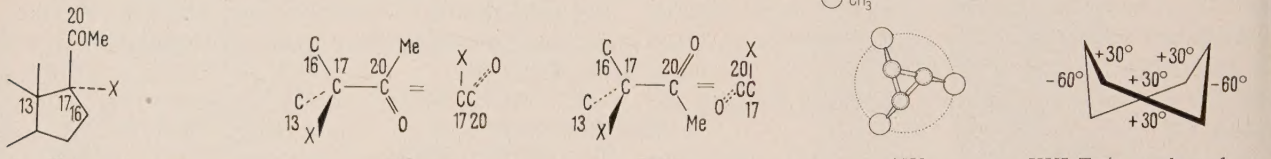
VIII (erythro)
$\tau \sim +60°$ (+ sc)

IX (threo)
$\tau \sim -60°$ (− sc)

X unlabelled
τ (H, OH) $\sim +60°$ (+ sc)

XI ^{14}C-labelled
τ (Ph*, OH) $\sim -60°$ (− cs)





XII XIII XIV XV XVI Twist or skewed conformation of cyclohexane

(τ X, O) $\sim +60°$ (+ sc)

τ (X, O) $\sim -120°$ (− ac)

should be noted that the *configurations* of asymmetric atoms are *not included* in the description of the conformation.

A simple illustration of the use of these conventions is given by formulae VIII and IX and the designations under them. These two formulae represent, according to ABD ELHAFEZ and CRAM[7], the preferred conformations across the C-1, C-2 bond of the diastereoisomers of 1,2-diphenylpropan-1- ol.

A second example which shows (a) the treatment of identical groups and (b) the treatment of isotopically labelled groups according to the Sequence Rule[5] is taken from the work of COLLINS and BONNER[8] on the 1,2,2-triphenylpropan-1-ols. In the unlabelled compound (X), the two phenyl groups on C-2 are identical, and the conformational designation is therefore based on the relative positions of H(C-2) and OH(C-1): (+ sc). In the ^{14}C-labelled compound (XI), however, the phenyl groups are not identical; the labelled group Ph* takes precedence over the unlabelled; and the conformational designation is based on the relative positions of Ph* (C-2) and OH(C-1): (− sc).

The third example introduces a trigonal atom. DJERASSI *et al.*[9] have inferred from rotatory dispersion measurements that the favoured conformation of the acetyl side chain in 17α-halo-17β-acetyl steroids (17α-halo-20-oxo-pregnanes; XII) is that shown in formula XIV (C–17, C-20: − ac) and not XIII (C-17, C-20: + sc).

The proposed description of partial conformations is particularly convenient for defining and memorizing the geometry of helices and rings, which are often difficult to remember, e.g. the helix of fibrous sulphur is built from $+76°$ or from $-76°$ partial conformations (PAULING[10]), and the helix of isotactic polypropylene can be described as $(+60°, 180°)_n$ or $(-60°, 180°)_n$ (NATTA[11]; cf. XV).

[7] F. ABD ELHAFEZ and D. J. CRAM, J. Amer. chem. Soc. *74*, 5846 (1952).

[8] C. J. COLLINS and W. A. BONNER, J. Amer. chem. Soc. *77*, 96 (1955).

[9] C. DJERASSI, I. FORNAGUERA, and O. MANCERA, J. Amer. chem. Soc. *81*, 2385 (1959).

[10] L. PAULING, Proc. nat. Acad. Sci., Wash. *35*, 495 (1949).

[11] G. NATTA, Exper. Suppl. *7*, 28 (1957).

The partial conformations of cyclohexane are as follows: chair form $(+60°, -60°)_3$, twist or skewed form[12] (XVI) $(+30°, +30°, -60°, +30°, +30°, -60°)$ and the boat form $(+60°, -60°, 0°)_2$.

One of the two conformations of cyclononylamine hydrobromide, as determined by X-rays (BRYAN and DUNITZ[13]) can be described as follows, starting with the torsion angle for the C-1, C-2 bond; $-73°$, $-65°$, $+67°$, $+48°$, $-94°$, $+86°$, $-104°$, $+43°$, $+84°$. The stable conformation of cyclodecane (as found in 1,6-trans-diaminocyclodecane dihydrochloride; HUBER-BUSER and DUNITZ[14]) can be easily memorized as $-sc$, $-sc$, $+ap$, $-sc$, $-sc$, $+sc$, $+sc$, $-ap$, $+sc$, $+sc$. The enantiomeric conformations of cyclododecane (DUNITZ and SHEARER[15]) are $(-sc, -sc, +ap)_4$, and $(+sc, +sc, -ap)_4$.

It may be noted that torsion angles of partial conformations related by a pure rotation or screw axis have the same sign, whereas those related by a centre of symmetry or a mirror plane have opposite signs.

Zusammenfassung

Es werden Konventionen vorgeschlagen, welche erlauben, die Lage von zwei Atomen oder Gruppen A B an zwei mit einfacher Bindung verbundenen Atomen X Y durch die Angabe des Torsionswinkels τ eindeutig zu bezeichnen. Durch Kombination dieser Konventionen mit den früher vorgeschlagenen Rangordnungsregeln[5] wurden eindeutige Bezeichnungen für partielle Konformationen (Konstellationen) abgeleitet.

[12] P. HAZEBROEK and L. J. OOSTERHOFF, Disc. Faraday Soc. *10*, 87 (1951). – R. E. REEVES, Ann. Rev. Biochem. *27*, 17 (1958). – K. E. HOWLETT, J. chem. Soc. *1957*, 4353. – N. L. ALLINGER, J. Amer. chem. Soc. *81*, 5727 (1959). – R. D. STOLOW, J. Amer. chem. Soc. *81*, 5806 (1959).

[13] R. BRYAN and J. D. DUNITZ, Helv. chim. Acta *43*, 3 (1960).

[14] E. HUBER-BUSER and J. D. DUNITZ, Helv. chim. Acta *43*, 760 (1960).

[15] J. D. DUNITZ and H. M. M. SHEARER, Helv. chim. Acta *43*, 18 (1960).

Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene

Von G. RÖHRBORN*

«Wissenschaftsgebiete, die sich in sehr rascher und intensiver Entwicklung befinden, lassen sich schwer zusammenfassen. Das gilt besonders für die experimentelle Mutationsforschung...». Diese Worte prägte TIMOFÉEFF-RESSOVSKY[1] bereits 1937, also mehrere Jahre bevor die ersten klar wirksamen chemischen Mutagene gefunden wurden[2,3,4]. Seither sind von vielen Forschern an den verschiedensten Objekten zahlreiche Verbindungen mit signifikanter mutagener Wirkung erprobt und beschrieben worden. Es ist deshalb im Rahmen der vorliegenden Arbeit unmöglich, alle mutagenen Chemikalien abzuhandeln. Ausgehend von einem Vorschlag LEDERBERGS[5], die chemischen Mutagene in drei Gruppen, nämlich die alkylierenden Agenzien, die Peroxyde und eine gemischte Gruppe zu unterteilen, soll vielmehr versucht werden, die chemischen Mutagene unter dem Gesichtspunkt gemeinsamer Beziehungen in Konstitution und Wirkungsweise zu ordnen und die wichtigsten Vertreter jeder Gruppe zu erörtern. Zu diesem Zweck wurden aus der sogenannten gemischten Gruppe mehrere neue Gruppen gebildet und als gleichberechtigt neben die alkylierenden Agenzien und Peroxyde gestellt. Soweit dies aus klassifikatorischen Gründen nötig erschien, wurden innerhalb der einzelnen Gruppen Untergruppen eng verwandter Verbindungen gebildet.

A. Alkylierende Agenzien

Biologisch wirksame alkylierende Agenzien sind hochreaktive Verbindungen, die auf andere Moleküle oder Atome einen Alkylrest übertragen können. In diese, bei weitem umfangreichste und biochemisch bestuntersuchte Gruppe gehören die stärksten chemischen Mutagene. Ihre Mutagenität wurde an Metazoen, höheren Pflanzen und Mikroorganismen übereinstimmend nachgewiesen. Eine Sonderstellung innerhalb dieser Gruppe nehmen die sogenannten *Radiomimetika* ein; sie sollen deshalb zuerst behandelt werden.

Der Begriff radiomimetisch hat seit seiner Prägung durch DUSTIN[6] mancherlei Wandlungen durchgemacht und wird heute oft unterschiedlich gebraucht. Wir wollen nach KOLLER[7] nur solche Stoffe als Radiomimetika bezeichnen, die mit ionisierenden Strahlen folgende Ef-

* Institut für Genetik der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem.

[1] N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, *Mutationsforschung in der Vererbungslehre* (Steinkopff, Dresden und Leipzig 1937).

[2] C. AUERBACH, Proc. Roy. Soc. Edinburgh *B 62*, 211 (1946).

[3] F. OEHLKERS, Z. Vererbungslehre *81*, 313 (1943).

[4] I. A. RAPOPORT, Dok. Akad. Nauk. USSR *10*, 12 (1946).

[5] L. LEDERBERG, Bacter. Rev. *21*, 133 (1957).

[6] P. DUSTIN, Nature *159*, 794 (1947).

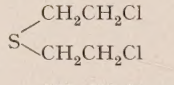
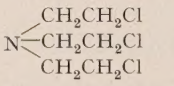
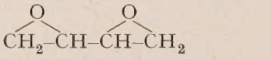
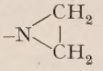
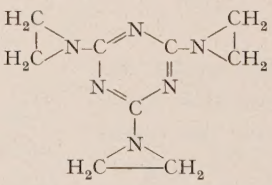
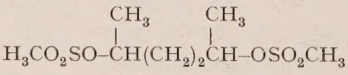
[7] P. KOLLER, Progr. Biophys. *4*, 195 (1954).

fekte gemeinsam haben: 1. Erzeugung von Chromosomenbrüchen und Mutationen, 2. zytostatische Wirkung, 3. cancerogene Wirkung und 4. Depolymerisation von Nukleinsäuren *in vitro*. Nach Bacq und Alexander[8] gilt dies für viele S-Loste, N-Loste, Epoxyde, Äthylenimine und Methylsulfonsäureester. Einen Eindruck von der Mutagenität dieser Stoffe vermittelt Tabelle I.

Bei der Betrachtung von Tabelle I ergeben sich drei Fragen: 1) Ist das Vorhandensein der jeweiligen reaktiven Gruppen in den verschiedenen Stoffklassen radiomimetischer Verbindungen zur Mutationsauslösung erforderlich? 2) Besteht eine Korrelation zwischen der Stärke der Mutagenität und der Anzahl reaktiver Gruppen? 3) Welchen Einfluss hat der Grundkörper auf die Mutationsauslösung?

Zu 2): Diese Frage kann zur Zeit noch nicht eindeutig beantwortet werden. Aus zytostatischen Experimenten ist zwar bekannt, dass polyfunktionelle Radiomimetika wesentlich stärker tumorhemmend wirken als entsprechende monofunktionelle Verbindungen, und die bereits erwähnten Analogien innerhalb der Gruppe der Radiomimetika legen es nahe, diese Eigenschaft ebenfalls bezüglich der Mutagenität dieser Stoffe anzunehmen. Auch lassen manche Mutagenitätsuntersuchungen solche Beziehungen vermuten[17], beweisende mutationsgenetische Experimente stehen jedoch noch aus. Stevens und Mylroie[18] fanden bei *Neurospora* sogar, dass gewisse monofunktionelle S-Loste stärker mutagen wirken als polyfunktionelle. Ferner berichten mehrere Autoren (vgl. [14]) über relativ stark mutagene monofunktionelle Radiomimetika.

Tab. I. Radiomimetische Mutagene

Verbindungstyp	reaktive Gruppe	Beispiel	Mutagenität[a]	Autor
a) S-Loste	$-S-CH_2CH_2Cl$		etwa 9%	Auerbach und Robson[9]
b) N-Loste	$=N-CH_2CH_2Cl$		etwa 6%	Auerbach und Robson[10]
c) Epoxyde			etwa 10%	Bird[11]
d) Äthylenimine			etwa 8%	Lüers[12]
e) Methylsulfonsäureester	$-(CH_2)_n-OSO_2CH_3$		etwa 6%	Röhrborn[13]

[a] bezogen auf den Prozentsatz rezessiv-geschlechtsgebundener Letalmutationen bei *Drosophila melanogaster*. Die spontane Mutationsrate des X-Chromosoms dieser Spezies beträgt etwa 0.1%. Die Bezeichnungen der einzelnen Beispiele sind: a = Bis-(β-chloräthyl)-sulfid; b = Tris-(β-chloräthyl)amin; c = Diepoxybutan; d = Triäthylenmelamin und e = 1.4-Dimethylsulfonoxy-1,4-dimethylbutan.

Zu 1): In eigenen vergleichenden Untersuchungen an *Drosophila melanogaster*[14] zeigte es sich, dass 1,4-Dimethylsulfonoxybutan (Myleran), der Dimethylsulfonsäureester des 1,4-Butandiols mutagen wirkt, 1,4-Butandiol selbst aber nicht. Ferner konnte nachgewiesen werden[15,16], dass Melamin, der Grundkörper des TEM keine Mutationen iduziert. Sowohl 1,4-Butandiol als auch Melamin besitzen nicht die in Tabelle I aufgeführten reaktiven Gruppen ihrer mutagenen Derivate. Beides ist ein Hinweis dafür, dass in diesen Stoffklassen die jeweilige reaktive Gruppierung für die Induktion von Mutationen erforderlich ist.

[8] Z. M. Bacq und P. Alexander, *Grundlagen der Strahlenbiologie* (Thieme, Stuttgart 1958).

[9] C. Auerbach und J. M. Robson, Proc. Roy. Soc. Edinburgh *B 62*, 271 (1947).

[10] C. Auerbach und J. M. Robson, Proc. Roy. Soc. Edinburgh, *B 62*, 284 (1947).

[11] M. J. Bird, J. Genet. *50*, 480 (1952).

[12] H. Lüers, Arch. Geschwulstforsch. *6*, 77 (1953).

[13] G. Röhrborn, Z. Vererbungslehre *90*, 457 (1959).

[14] G. Röhrborn, Z. Vererbungslehre *90*, 116 (1959).

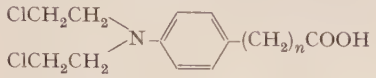
[15] G. Röhrborn, Dros. Inf. Serv. *33*, 156 (1959).

[16] G. Röhrborn, *Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. II. Triazinderivate* (in Vorbereitung).

[17] O. G. Fahmy und M. J. Fahmy, J. Genet. *54*, 146 (1956).

[18] C. S. Stevens und A. Mylroie, Nature *166*, 1019 (1950).

Zu 3): Über den Einfluss des Grundkörpers auf die Mutationsrate bei gleicher Anzahl von reaktiven Gruppen berichten FAHMY und FAHMY[17] beispielsweise, dass bei den Phenyl-Carboxylsäure-Losten des Typs



die mutagene Wirksamkeit mit der Länge der Seitenkette in para-Stellung zum Loststickstoff variiert. Die Mutagenität ist signifikant höher, wenn $n = 1$ oder 3 statt 2 oder 4 ist. Bei den Dimethylsulfonoxyalkanen (bifunktionelle Verbindungen des in der Tabelle I unter *e* dargestellten Typs) soll nach den gleichen Autoren auch die Stellung der reaktiven Gruppen zueinander die Mutagenität beeinflussen; und zwar soll die trans-Form wirksamer sein als die cis-Form. Dies ist etwas verwunderlich, da gewöhnlich die trans-Form die energieärmere Form ist, doch könnten sterische Gründe dafür verantwortlich sein. Substituiert man 1,4-Dimethylsulfonoxybutan, einen anderen Vertreter dieser Stoffklasse, zu 1,4-Dimethylsulfonoxy-1,4-dimethylbutan, indem man dem Butan-Grundkörper in 1,4-Stellung je eine Methylgruppe hinzufügt, so verdreifacht sich nach eigenen Befunden die mutagene Wirksamkeit[13]. Schliesslich sei in diesem Zusammenhang noch an die Untersuchungen von SZYBALSKI[19] erinnert, der bei Neurospora nachweisen konnte, dass mehrere polyfunktionelle N-Loste und Äthylenimine nicht mutagen wirken. Befunde von ROSS[20] machen es wahrscheinlich, dass derartige Unterschiede in der biologischen Wirkung analoger Verbindungen mit der gleichen Anzahl reaktiver Gruppen auf eine durch den Restkörper induzierte unterschiedliche chemische Reaktivität zurückzuführen sind.

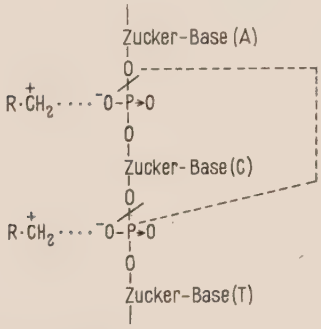
Fasst man die drei Punkte zusammen, so lässt sich mit einiger Sicherheit folgendes aussagen: Die Mutagenität der Radiomimetika hängt weitgehend vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein bestimmter reaktiver Gruppen ab. Der Grund- bzw. Restkörper eines Verbindungstyps kann die mutagene Wirksamkeit modifizieren.

Aus biochemischen Untersuchungen von ROSS[20, 21] geht hervor, dass Radiomimetika ihre biologische Wirkung durch eine Alkylierungsreaktion ausüben. Die Alkylierung erfolgt durch eine nukleophile Substitution erster oder/und zweiter Ordnung. Es ist möglich, dass solcher Verschiedenheiten im Substitutionsmechanismus zu Mutagenitätsunterschieden führen können[13]. Als gemeinsame Wirkformen radiomimetischer Verbindungen werden Carbenium-Ionen angenommen[20, 21], doch können einige Radiomimetika auch andere elektrophile Kryptoionen bilden. Solche elektronenarmen elektrophilen Ionen können mit allen elektronenreichen nukleophilen Zentren in biologischen Systemen reagieren. In Proteinen sind unter physiologischen Bedingungen die reaktivsten Zentren die Carboxyl- und Imidazolgruppen und in den Nukleinsäuren die Phosphatgruppen sowie die aromatischen Aminogruppen von Guanin, Adenin und Cytosin[20]. Zahlreiche Verbindungen mit grösserer Reaktivität gegenüber Amino- und SH-Gruppen als gegenüber Säuregruppen zeigen keine zytostatische Wirksamkeit. Die Nichtmutagenität starker SH-Gifte[22] stimmt damit gut überein. Aus diesen und anderen Erwägungen vermutet ROSS[20, 21], dass die radiomimetischen Substanzen ihre biologische Wirkung vor allem über eine Esterifizierung von Säuregruppen und zwar besonders über die der Phosphorsäuregruppen von Nukleinsäuren ausüben. Dies wird auch dadurch belegt, dass DNS viel schneller mit Radiomimetika reagiert als Proteine[23]. Eine Reaktion von Radiomimetika mit Nukleinsäurephosphatgruppen führt zur Bildung instabiler Triester. Dadurch kann es zur Hydrolyse der Zucker-Phosphat-Bindung und infolgedessen zum Bruch der Nukleotidkette kommen. Ferner würde durch eine Veresterung der Nukleinsäurephosphatgruppen deren Fähigkeit reduziert, sich mit basischen Proteinen zu verknüpfen[20, 21]. SCHOLTISSEK[24] wies nach, dass DNS nach Einwirkung von N-Lost und N-Oxyd-Lost nicht mehr mit den basischen Farbstoffen Methylgrün-Pyronin färbbar ist und führt dies auf eine Blockierung der sauren Gruppen der Nukleinsäure zurück.

Mit Phosphatgruppen der DNS können alle Radiomimetika reagieren. Bei Überschuss von DNS und starker Verdünnung der Radiomimetika, also unter Bedingungen, wie sie in der Zelle anzutreffen sind, soll diese Reaktion den Vorzug vor allen anderen Reaktionsmöglichkeiten besitzen[25, 26]. Für die im Vergleich zu monofunktionellen Verbindungen verschiedentlich beobachtete stärkere radiomimetische Wirkung gleicher Dosen polyfunktioneller Radiomimetika macht ALEXANDER[8, 23, 26] die gleichzeitige Reaktion eines Moleküls mit benachbarten Phosphatgruppen verantwortlich, wodurch ein grösserer Oberflächenbereich der DNS verändert würde, und es zur Ausbildung intra- und intermolekularer Querverbindungen kommen könnte. Viele weitere Arbeiten belegen eine chemische Wechselwirkung zwischen Radiometika und Nukleinsäuren *in vitro* und *in vivo* (vgl.[20, 21, 25–29]). Eine chemische Reaktion zwischen Radiomimetika und der Substanz, die wir heute als genetisches Material ansehen, kann somit als erwiesen gelten.

[19] W. SZYBALSKI, Ann. N.Y. Acad. Sci. *76*, 475 (1958).
[20] W. C. J. ROSS, Ann. N.Y. Acad. Sci. *68*, 669 (1958).
[21] W. C. J. ROSS, Advanc. Cancer Res. *1*, 397 (1953).
[22] C. AUERBACH, Exper. *6*, 17 (1950).
[23] P. ALEXANDER, Advanc. Cancer Res. *2*, 1 (1954).
[24] C. SCHOLTISSEK, Z. Krebsforsch. *61*, 578 (1957).
[25] U. FEINE, in H. R. SCHINZ, H. HOLTHUSEN, H. LANGENDORFF, B. RAJEWSKY und G. SCHUBERT, *Strahlenbiologie, Nuklearmedizin und Krebsforschung* (Thieme, Stuttgart 1959).
[26] P. ALEXANDER, Nature *169*, 226 (1952).
[27] K. A. STACEY, M. COBB, S. F. COUSENS und P. ALEXANDER, Ann. N. Y. Acad. Sci. *68*, 682 (1958).
[28] J. A. V. BUTLER, Radiat. Res. Suppl. *1*, 403 (1959).
[29] A. LOVELESS und J. C. STOCK, Proc. Roy. Soc. Edinburgh, *B 150*, 423 (1959).

Allgemein wird angenommen, dass die genetische Information durch die Reihenfolge bestimmter Purint und Pyrimidinbasen im Nukleinsäuremolekül festgelegwird (Einzelheiten siehe zum Beispiel[30,31]), und eine Änderung der ursprünglichen Basensequenz Mutationen verursacht. Derartige Veränderungen könnten auch durch die eine oder die andere der beschriebenen Reaktionen radiomimetischer Verbindungen mit DNS hervorgerufen werden. Besonders Brüche der Zucker-Phosphat-Bindung nach Triesterifizierung von Phosphatgruppen[20,28] könnten unseres Erachtens die Basenfolge ändern und damit (Gen-)Mutationen auslösen (Abb.).



$R\cdot\overset{+}{C}H_2$ = Carbenium-Ionen einer radiomimetischen Verbindung bei der Reaktion mit einer nukleophilen Gruppe der DNS; / = Stelle der Spaltung einer Längsverbindung der Nukleotidkette; ⌐⌐⌐⌐ = hypothetische Wiedervereinigung nach Ausfall des Zwischenstückes; A = Adenin, C = Cytosin, T = Thymin.

Veränderung der DNS-Basensequenz infolge Einwirkung alkylierender Radiomimetika

Bei einer Doppel-Helix gemäss dem Watson-Crick-Modell der DNS-Struktur stösst die Neuvereinigung der Nukleotidkette nach Fortfall eines Zwischenstückes auf sterische Schwierigkeiten, da die unversehrt gebliebene Nukleotidkette die Teilstücke ihres Partners vermittels der Basen-Wasserstoff-Brücken in der ursprünglichen Lage hält. Nach der Zerlegung in Einzelfäden oder bei Reaktion im entspiralisierten Zustand fallen diese Hindernisse jedoch fort. Berücksichtigt man noch, dass die identische Reduplikation der DNS wahrscheinlich mit einer Sprengung der Wasserstoff-Brücken und einer Entspiralisierung verbunden ist (vgl. [31,32]), und dass Radiomimetika vor allem auf die DNS-Synthese einwirken (vgl.[21,28,33]), so gewinnt die vorgetragene Hypothese an Wahrscheinlichkeit.

Als wichtige Vertreter der Gruppe alkylierende Agenzien sind noch die *Dialkylsulfate* Dimethylsulfat, Diäthylsulfat und Dipropylsulfat zu nennen. Diese Verbindungen werden meist nicht zu den oben beschriebenen Radiomimetika *sensu stricto* gezählt. Vor allem dürfte ihre chemotherapeutisch-zytostatische Bedeutungslosigkeit infolge der grossen Giftigkeit ihrer reaktivsten Derivate dafür verantwortlich sein. Besonders die starke Toxizität von Dimethylsulfat erschwert auch Mutagenitätsexperimente[34,35]. Untersuchungen von Kølmark[34] lassen erkennen, dass diese Verbindungen in der Mutationsauslösung wahrscheinlich einem ähnlichen Reaktionsmechanismus folgen wie er für die Radiometika *s. s.* geschildert wurde. Der Einfluss des Grundkörpers auf die Mutationsrate zeichnet sich auch in dieser Stoffklasse deutlich ab. Während Dimethylsulfat in Experimenten mit *Neurospora* stark mutagen wirkte, konnten durch Dibutylsulfat überhaupt keine Mutationen induziert werden[34].

B. Basische Farbstoffe

Stoffe, bei denen sich das Farbsystem im Kation befindet, werden nach Klages[36] «basische» Farbstoffe genannt. Diese kationoiden bzw. elektrophilen Substanzen sind keine hochreaktiven Verbindungen wie die Radiomimetika, können jedoch ähnlich wie diese mit sauren Gruppen in Nukleinsäure reagieren[24,37,38]. Bei guten Resorptions- und Transportverhältnissen im Organismus wäre es daher denkbar, dass basische Farbstoffe in die Keimzellen gelangen und dort Mutationen auslösen können. Tatsächlich wurde auch für einige Vertreter dieser Stoffklasse wie beispielsweise Proflavin[38], Pyronin und Acridinorange eine Mutagenität nachgewiesen. In der Pyroninreihe stieg die mutagene Wirksamkeit mit der Affinität der verschiedenen Pyroninderivate gegenüber Nukleinsäure vom Dimethylderivat über das Tetramethylderivat zum Tetraäthylderivat an[39]. Allgemein ist die Mutagenität der wenigen wirksamen Vertreter dieser Stoffklasse wesentlich geringer als in der Gruppe alkylierende Agenzien. Eine Prüfung basischer Farbstoffe auf cytostatische Wirkung erfolgte unseres Wissens bisher nicht.

C. Peroxyde

Die mutagene Wirkung von Hydroperoxyd und einigen organischen Peroxyden wurde zuerst von Wyss *et al.*[40,41] sowie von Dickey *et al.*[42] an Bakterien bzw. *Neurospora* aufgezeigt Bei *Drosophila* konnten Mutationen nur mit organischen Peroxyden nachgewiesen werden; Hydroperoxyd-Applikation führte zu keiner Erhöhung der Mutationsrate[43], (Lüers unver-

[30] C. B. Anfinsen, *The Molecular Basis of Evolution* (Wiley, London 1959).
[31] H. Fritz-Niggli, *Strahlenbiologie* (Thieme, Stuttgart 1959).
[32] H. Netter, *Theoretische Biochemie* (Springer, Berlin-Göttingen–Heidelberg 1959).
[33] A. Loveless und S. Revell, Nature *164*, 938 (1949).
[34] G. Kølmark, C. R. Lab. Carlsberg, Ser. physiol. *26*, 205 (1956).
[35] I. A. Rapoport, Dok. Akad. Nauk. USSR *10*, 12 (1947).
[36] F. Klages, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Bd. 1–3 (De Gruyter, Berlin 1952–1958).
[37] E. Boyland, Pharmak. Rev. *6*, 345 (1954).
[38] S. Brenner, S. Benzer und L. Barnett, Nature *182*, 983 (1958).
[39] A. M. Clark, Amer. Nat. *87*, 295 (1953).
[40] O. Wyss, W. S. Stone und J. B. Clark, J. Bacteriol. *54*, 767 (1947).
[41] O. Wyss, J. B. Clark, F. Haas und W. S. Stone, J. Bacteriol. *56*, 51 (1948).
[42] F. H. Dickey, H. Cleland und C. Lotz, Proc. Nat. Acad. Sci. USA *35*, 581 (1949).
[43] F. H. Sobels und J. W. I. M. Simons, Z. Vererbungslehre *87*, 735 (1956).

öffentlicht). Auch bei *Paramaecium* verliefen Mutationsversuche mit Hydroperoxyd negativ[44,45]. Allgemein wirken Peroxyde schwächer mutagen als alkylierende Agenzien. Einen Eindruck von der Mutagenität einiger Peroxyde bei verschiedenen Testobjekten vermittelt Tabelle II.

Tab. II. Die Mutagenität von Peroxyden bei verschiedenen Objekten

Verbindung	Testobjekt	Befund	Autor
Hydroperoxyd	Bakterien	+	Wyss *et al.*[40,41]
Hydroperoxyd	*Neurospora*	+	Jensen *et al.*[46]
Hydroperoxyd	*Drosophila*	–	Lüers, unveröffentlicht
Dihydroxydimethylperoxyd	*Drosophila*	+	Sobels[47]
Cumenhydroperoxyd	*Drosophila*	–	Sobels[48]
Disuccinylmonoperoxyd	*Drosophila*	–	Sobels[48]
Tert. Butylhydroperoxyd und weitere organische Peroxyde	*Neurospora*	+	Dickey *et al.*[42]
Tert. Butylhydroperoxyd	*Drosophila* Eier ♂♂	– +	Altenburg[49]

Katalase ist ein Ferment, das Hydroperoxyd abbaut (Peroxydasen entsprechen in ihrer Wirkung auf organische Peroxyde der Katalase). Bei *Neurospora*[42] und *Aspergillus*[50] wurde nachgewiesen, dass Katalasezusatz die mutagene Wirkung von Hydroperoxyd stoppt. Die negativen Mutationsversuche bei *Drosophila* sind möglicherweise auf deren zu hohe Katalaseaktivität zurückzuführen[47]. Durch Enzymgifte wie Cyanide und Azide kann das Katalase-Enzym-System gehemmt werden. Die alleinige Verabreichung einzelner Enzymgifte an *Drosophila* erbrachte keinen Hinweis für mutagene Wirkung[51]. Die kombinierte Behandlung von *Drosophila* mit Kohlenmonoxyd und Aziden bzw. Cyaniden zeitigte nach Clark[52] aber einen mutagenen Effekt. Ungeachtet der Hydroperoxydkonzentration steigert Vorbehandlung – und in geringerem Masse auch Nachbehandlung – mit Cyaniden und Aziden die H_2O_2-induzierte Mutationsrate bei *Aspergillus*[50]. Für Azide und Cyanide wurde ferner nachgewiesen, dass sie die strahleninduzierte Mutationsrate beträchtlich erhöhen können[51]. Dies deutet darauf hin, dass die genetische Wirkung ionisierender Strahlen zum Teil über Hydroperoxydbildung verläuft.

Als für die Mutationsauslösung bedeutungsvolle Wirkformen von Peroxyden kommen vor allem Radikale in Betracht. Dafür sprechen beispielsweise die bei *Neurospora* nachgewiesene Abhängigkeit der Mutagenität des Hydroperoxyd von den Lichtverhältnissen[46] und Untersuchungsbefunde von Altenburg[53]. In diesen Versuchen wurden Eier von *Drosophila* in einer quarzbedeckten Kammer mit tert. Butylhydroperoxyddämpfen – mit und ohne gleichzeitige UV-Bestrahlung (254 mμ) – behandelt. In einer Versuchsreihe wurden die Eier vor dem UV-Licht abgeschirmt. Dadurch wirkte nur Peroxyddampf auf sie ein, der mit UV-Licht bestrahlt worden war. UV-Licht allein, Peroxyd allein und mit UV-Licht bestrahltes Peroxyd ergaben keine bis geringe Erhöhungen der spontanen Mutationsrate im zweiten Chromosom von *Drosophila*. UV-Licht kombiniert mit Peroxyd lieferte dagegen eine signifikante Steigerung der Mutationsrate auf 10,5%. Aus dem starken Zusammenwirken von UV-Licht und Peroxyd zieht Altenburg den Schluss, dass dafür die Bildung von freien Peroxydradikalen innerhalb der Zelle verantwortlich ist, weil UV-Licht die Radikalbildung katalysiert. Diese starke mutagene Wirkung wird bei einer Radikalbildung ausserhalb der Zelle durch UV-Vorbehandlung des Peroxyddampfes nicht beobachtet; möglicherweise deshalb nicht, weil freie Radikale unbeständig sind und mit dieser Methode nicht in reaktiver Form an die genetische Substanz in den Eizellen gelangen können. Die verschiedentlich beobachteten Veränderungen genetischen Materials nur durch erhöhte Sauerstoffspannung widerlegen nicht die Annahme von Radikalen als Wirkformen von Peroxyden (vgl.[54]).

Für photochemisch aus Hydroperoxyd gebildete Radikale wiesen Butler und Conway[55] einen Abbau von DNS und einfacheren Modellsubstanzen nach. Die Autoren vermuten, dass die gebildeten Radikale (vor allem ×OH) mit Nukleinsäuremolekülen auf mehreren Wegen reagieren: 1) Bruch der Zucker-Phosphat-Bindung, 2) Oxydation des Zuckers, 3) Lösung der Bindung zwischen Zucker und Base und 4) Oxydation und Abbau der Basen. Hierin erwies sich der Purinring wesentlich resistenter gegen die Wirkung der Radikale als der Pyrimidinring.

Formaldehyd ist eines der genetisch meistuntersuchten chemischen Mutagene. Es ist zwar kein Peroxyd und findet in der Chemie auch als Alkylierungsmittel Verwendung, einige Charakteristika der Formaldehydwirkung lassen aber vermuten, dass es seine mutagene Wirkung über die Bildung von Peroxyden ausüben kann. Es erscheint uns deshalb angezeigt, Formaldehyd an dieser Stelle aufzuführen.

[44] R. F. Kimball, Ann. N. Y. Acad Sci. *59*, 638 (1955).
[45] R. F. Kimball, J. Z. Hearon und N. Gaither, Radiat. Res. *3*, 435 (1955).
[46] K. A. Jensen, I. Kirk, G. Kølmark und M. Westergaard, Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol. *16*, 245 (1951).
[47] F. H. Sobels, Nature *177*, 979 (1956).
[48] F. H. Sobels, Dros. Inf. Serv. *32*, 159 (1958).
[49] L. S. Altenburg, Proc. Nat. Acad. Sci. USA *40*, 1037 (1954).
[50] G. A. Van Arkel, Dissertation an der Universität Utrecht (1958).
[51] F. H. Sobels, Z. Vererbungslehre *86*, 399 (1955).
[52] A. M. Clark, Nature *181*, 500 (1958).
[53] L. S. Altenburg, Proc. Nat. Acad. Sci. USA *41*, 624 (1955).
[54] L. Ehrenberg, Radiat. Res. Suppl. *1*, 102 (1959).
[55] J. A. V. Butler und B. E. Conway, Proc. Roy. Soc. Lond. *B 141*, 562 (1953).

Erstmalig wies Rapoport[4] die mutagene Wirksamkeit von Formaldehyd bei *Drosophila* nach. Spätere Experimente am gleichen Objekt zeigten, dass ein mutagener Effekt nur erhalten werden konnte, wenn es dem Futter beigemischt wurde; direkte Behandlung mit Formaldehydgas erbrachte negative Resultate. Dies könnte vermuten lassen, dass freies Formaldehyd selbst keine Mutationen auszulösen vermag, sondern nur ein Reaktionsprodukt zwischen Formaldehyd und dem Futter. Eingehende Untersuchungen von Auerbach[56, 57] lassen jedoch erkennen, dass wahrscheinlich freies Formaldehyd doch mutagen wirkt und labile Verbindungen zwischen Formaldehyd und Aminosäuren im Futter als Träger des Aldehyds fungieren. Injektionsexperimente mit Formaldehyd an *Drosophila* bestätigen ebenfalls die mutagene Wirkung von freiem Formaldehyd[43, 58].

Formaldehyd steigert die strahleninduzierte Mutationsrate[59]. Cyanidvorbehandlung erhöht die mutagene Wirkung von Formaldehyd[43, 50, 60]. Dihydroxidimethylperoxyd, ein durch die Reaktion von Formaldehyd mit Hydroperoxyd gebildetes organisches Peroxyd, ist ein Mutagen. Ferner ähnelt das Brutmuster (Empfindlichkeit des Keimzellzyklus gegenüber Mutagenen) dieses Peroxyds dem des Formaldehyds[59]. Man darf deshalb mit Sobels[59] annehmen, dass wenigstens ein Teil der mutagenen Wirkung von Formaldehyd über Peroxydbildung verläuft. Die Untersuchungsbefunde anderer Autoren mit Formaldehyd-Hydroperoxyd-Mixturen an *Neurospora* stimmen damit überein[42, 61]. Die grössere Wirkung von Formaldehyd-Hydroperoxyd-Mixturen könnte aber auch darauf beruhen, dass Hydroperoxyd Reaktionen katalysiert, die zur Bildung von freien Formaldehydradikalen führen[46, 50].

Möglicherweise kann Formaldehyd über ganz unterschiedliche Mechanismen Mutationen auslösen. Beispielsweise könnte die Applikationsart modifizierend wirken. Während die vorstehend geschilderten Mechanismen hauptsächlich aus Injektionsexperimenten an *Drosophila* geschlossen wurden, gelangte Alderson[62] auf Grund von Fütterungsversuchen mit dem gleichen Objekt zu der Ansicht, dass Formaldehyd vor allem dadurch mutagen wirke, dass es mit 2 Molekülen des Nukleinsäurebausteins Adenylsäure unter Verknüpfung dieser Elemente reagiere und das Reaktionsprodukt in die DNS eingebaut würde. Damit würde Formaldehyd gewissermassen letztlich als Antimetabolit wirken und zu dieser Klasse chemischer Mutagene überleiten.

D. Antimetaboliten

Antimetaboliten sind Verbindungen, die durch Verdrängung natürlicher Stoffwechselprodukte den Ablauf biologischer Reaktionen stören können.

Burchenal[63] klassifiziert die Antimetaboliten in folgender Weise:

1. Verbindungen, die vermutlich auf die *de novo* Synthese von Purinen und Pyrimidinen wirken; a) Folsäureantagonisten (zum Beispiel A-Methopterin), b) Glutaminsäureantagonisten (zum Beispiel Azaserin).

2. Verbindungen, die wahrscheinlich die Inkorporierung von Purinen und Pyrimidinen in Nukleinsäuren beeinflussen; a) Purinantagonisten (zum Beispiel Azaguanin), b) Pyrimidinantagonisten (zum Beispiel Bromuracil).

3. Verbindungen, die wahrscheinlich als Aminosäureantagonisten wirken (zum Beispiel D,L-Ethionin).

4. Verbindungen mit fraglicher antimetabolischer Wirkung (zum Beispiel Urethan).

Die mutagene Wirkung von einigen Antimetaboliten konnte meist nur an höheren Pflanzen und Mikroorganismen nachgewiesen werden. In jüngster Zeit wurde auch bei *Drosophila* eine schwache Mutagenität für den Purinantagonisten Coffein aufgezeigt[64]. Innerhalb der einzelnen Antimetabolitenklassen Burchenals liessen beispielsweise der Folsäureantagonist A-Methopterin, der Glutaminsäureantagonist Azaserin[19, 65], die Purinantagonisten 2,6-Diaminopurin[65], 8-Azaguanin, Theophyllin, verschiedene Coffeine[66], der Pyrimidinantagonist 5-Bromuracil[67] und der fragliche Antimetabolit Urethan[3, 68] eine meist schwache mutagene Wirksamkeit erkennen. Zahlreiche andere Antimetaboliten wirkten nicht mutagen. In der Gruppe 3 (Aminosäureantagonisten s.s.) erwiesen sich unseres Wissens bisher alle geprüften Derivate als nicht mutagen, sieht man davon ab, beispielsweise mutagene Glutaminsäureantagonisten (Gruppe 1b) in die Gruppe 3 einordnen zu wollen. Die zahlreichen Widersprüche zwischen den Ergebnissen der Mutagenitätsuntersuchungen verschiedener Autoren mit gleichen Antimetaboliten können im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erörtert werden.

Für Purin- und Pyrimidinantagonisten wurde früher und wird jetzt wieder vielfach angenommen, dass sie als kompetitive Analoga fungieren, das heisst statt der natürlichen Metaboliten in Nukleinsäuren eingebaut werden und dadurch Mutationen auslösen. Dies ist

[56] C. Auerbach, Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol. *16*, 199 (1951).
[57] C. Auerbach, Z. Vererbungslehre *87*, 627 (1956).
[58] C. Auerbach, Amer. Nat. *86*, 330 (1952).
[59] F. H. Sobels, Exper. *12*, 318 (1956).
[60] F. H. Sobels, Z. Vererbungslehre *87*, 743 (1956).
[61] M. Westergaard, Exper. *13*, 224 (1957).
[62] T. Alderson, Nature *187*, 485 (1960).
[63] J. H. Burchenal, Curr. Res. Cancer Chemother. *4*, 3 (1956).
[64] L. E. Andrew, Amer. Nat. *93*, 135 (1959).
[65] J. Hemmerly und M. Demerec, Cancer Res. Suppl. *3*, 69 (1955).
[66] A. Novick, *Mutation, Brookhaven* Symp. Biol. *8*, 201 (1956).
[67] S. Benzer und E. Freese, Proc. Nat. Acad. Sci. USA *44*, 112 (1958).
[68] Zu den Gründen, warum Urethan nicht in die Gruppe Radiomimetika eingeordnet werden kann, siehe Bacq und Alexander[8].

zwar durchaus denkbar, bedarf aber trotz zahlreicher – oft widersprechender – Untersuchungen noch einer eingehenden experimentellen Bestätigung.

In Untersuchungen von NOVICK[66] an Bakterien wirkten sowohl der natürliche Purinmetabolit Adenin als auch mehrere Purinantagonisten mutagen, sämtliche geprüften natürlichen und antagonistischen Pyrimidine aber nicht. (Ein zu grosses Angebot von Adenin in der Zelle könnte eventuell antagonistisch zu Guanin wirken.) Die Mutagenität von Adenin und den anderen Purinen kann bei Bakterien vor allem durch die Purinribonukleoside Adenosin, Guanosin und Inosin stark bis völlig unterdrückt werden. Purindesoxyribonukleoside wirken ähnlich, aber nicht so intensiv wie ihre Riboseanaloga. Auch die Häufigkeit spontaner Mutationen bei Bakterien kann durch diese antimutagenen Purinderivate herabgesetzt werden, wenn auch nicht im gleichen Masse. Dagegen bleibt die strahleninduzierte Mutationsrate davon unbeeinflusst. Dies kann als Hinweis dafür gelten, dass einerseits für einen Teil der spontanen Mutationen endogene Purinderivate verantwortlich sind, und anderseits Strahlen und Purine über unterschiedliche Mechanismen Mutationen auslösen[66].

FREESE[69] beobachtete unter anderem, dass Phagen-T4-Mutanten, die durch 2-Aminopurin und 5-Bromdesoxyuridin induziert worden waren, durch eben diese Basen auch wieder zu Rückmutationen angeregt werden können. Im Gegensatz dazu lösen diese beiden Stoffe keine Rückmutationen bei proflavininduzierten und spontanen Mutanten aus. FREESE schloss daraus, dass es zwei grundsätzlich verschiedene Wirkungen geben müsse, nämlich 1) einen mutagenen Effekt der durch Analoga der natürlichen Purin- und Pyrimidinbasen induziert wird und 2) einen mutagenen Effekt, der für Bildung und Rückbildung derjenigen Mutanten verantwortlich ist, die nicht durch diese Basenanaloga beeinflusst werden.

E. Sonstige Chemikalien

In diese Gruppe müssen vorläufig alle chemischen Stoffe gestellt werden, die zur Zeit noch nicht in grösseren Gruppen mit gleicher Konstitution und Wirkungsweise zusammengefasst werden können. Allerdings zeichnen sich bereits manche gemeinsame Beziehungen unter den Agenzien dieser Gruppe ab, die vielleicht schon in Kürze eine andere Klassifizierung ermöglichen werden. Hier sind beispielsweise mehrere mutagene gesättigte und ungesättigte Aldehyde zu nennen (vgl.[37, 70], von denen es noch unsicher ist, ob sie ihre mutagene Wirkung ähnlich dem Formaldehyd ausüben. Einige anorganische Verbindungen wie Mn^{++}- und Fe^{++}-Salze katalysieren bekanntlich die Radikalbildung (vgl.[5, 8, 31, 37, 46]). Möglicherweise ist diese Eigenschaft für die Mutagenität solcher Salze[71, 72] nicht ohne Bedeutung. Schliesslich ist für einige radioaktive Isotope neben ihrer physikalischen Wirkung durch Strahlung eine gemeinsame chemische Beeinflussung des Erbgutes durch Inkorporierung in Nukleinsäuren und Umwandlung der Isotope in die entsprechenden Zerfallsprodukte denkbar (vgl.[73]).

Summary

Chemical mutagens were classified with regard to the relationship between their chemical constitution and their mutagenic activity. Within the single groups possible common modes of action were considered. For alkylating mutagens, both the significance of the reactive groups and of the basal compounds, and a possible mutation mechanism weare discussed.

[69] E. FREESE, Proc. Nat Acad Sci. USA *45*, 622 (1959).

[70] F. D'AMATO und O. HOFFMANN-OSTENHOF, Advanc. Genet. *8*, 1 (1956).

[71] M. DEMEREC, G. BERTANI und J. FLINT, Amer. Nat. *85*, 119 (1949).

[72] M. DEMEREC, E. M. WITKIN, B. W. CATLIN, J. FLINT, W. L. BELSER, C. DISSOSWAY, F. L. KENNEDY, N. C. MEYER und A. SCHWARZ, Ann. Rep. Departm. Genet., Carnegie Inst. Washington Year Book *49*, 144 (1950).

[73] B. S. STRAUSS, Radiat. Res. *8*, 234 (1958).

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi communicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Über die orientierte Aufwachsung (Epitaxie) von Polyacrylnitril auf den Spaltflächen von KCl und NaCl

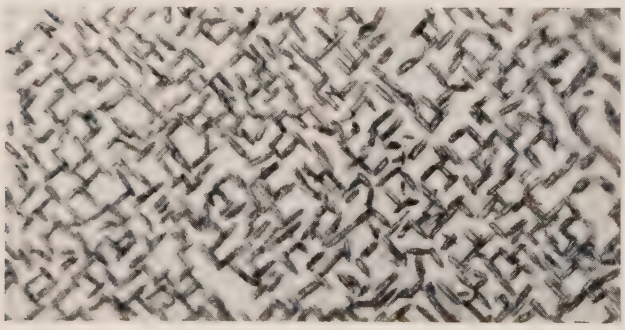
In früheren Mitteilungen wurde über die orientierte Aufwachsung von Polyäthylen auf NaCl[1] und von Nylon 6 (Polyamid der ε-Aminocapronsäure) auf KCl[2] berichtet. Die erstere Aufwachsung wurde auf lichtmikroskopischem Wege gefunden und von FISCHER mit Hilfe des Elektronenmikroskops aufgeklärt[3]. Der Nachweis der letzteren, deren elektronenmikroskopische Untersuchung vor dem Abschluss steht, gelang nach einem neu entwickelten «Abdruckverfahren», bei dem eine Kristallgitterfläche als Matrize für einen Abdruckfilm aus dem hochmolekularen Stoff wirkt. Die Filmoberfläche wird dann mit geeigneten Gastsubstanzen auf Orientierung untersucht.

Während es sich bei Polyäthylen und Nylon 6 um gut kristallisierende hochmolekulare Stoffe handelt, zeigt das Röntgendiagramm von Polyacrylnitril nur zwei diffuse Sicheln auf dem Äquator und keine auf dem Meridian. Über die Identitätsperiode längs der Molekülachse ist daher noch nichts bekannt.

Die Prüfung des Polyacrylnitrils auf Orientierungsvermögen an Kristallflächen erschien daher von besonderem Interesse.

Nach dem oben erwähnten Abdruckverfahren gelang es ohne weiteres durch Aufbringen einer Lösung von Polyacrylnitril in Dimethylformamid auf (100) von KCl und NaCl bei 125–135°C einen Film zu erhalten, auf dessen Oberfläche nach dem Ablösen des Trägerkristalls mit Wasser die nadelförmigen Kriställchen von aufgedampftem Pentachlorphenol in orientierter Anordnung erschienen, und zwar vorzugsweise mit der Nadellängsachse parallel den Flächendiagonalen (Fig.); stellenweise wurde auch zusätzlich eine Orientierung parallel den Flächenkanten beobachtet.

Die elektronenmikroskopische Aufklärung dieser Orientierung ist in Angriff genommen.



Orientierte Aufwachsung von Pentachlorphenol auf einem Abdruckfilm aus Polyacrylnitril. Abdruck von (100) NaCl.

J. WILLEMS

Krefeld (Deutschland), Tiergartenstrasse 21, 31. August 1960.

Summary

Oriented overgrowth of pentachlorophenol was obtained on a film of polyacrylnitril produced in contact with (100) of KCl and NaCl.

[1] J. WILLEMS und I. WILLEMS, Exper. *13*, 465 (1957). – J. WILLEMS, Disc. Faraday Soc. Discussions *1958*, No. 25, 111.
[2] J. WILLEMS, Exper. *15*, 175 (1959).
[3] E. W. FISCHER, Kolloid-Z. *159*, 108 (1958).

Zur Umsetzung von 3α-Hydroxy-5β-Steroiden mit Blei(IV)-acetat

Im Rahmen von Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Alkohole gegenüber der Einwirkung von Blei(IV)-acetat[1] wurden in der vorliegenden Arbeit 3α-Hydroxy-5β-Steroide mit diesem Reagens umgesetzt. Nach der Behandlung von 3α-Hydroxy-11-keto-20,20-äthylendioxy-5β-pregnan (**2**, $C_{23}H_{36}O_4$)[2] mit Blei(IV)-acetat in Benzol liess sich aus dem anfallenden Reaktionsgemisch in 71prozentiger Ausbeute eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{23}H_{34}O_4$ isolieren, deren Struktur **3** durch Entketalisierung zum bekannten Diketo-äther **4**[3] bewiesen wurde[4]. 3α-Hydroxy-20,20-äthylendioxy-$\Delta^{9,11}$-5β-pregnen (**8**, $C_{23}H_{36}O_3$), hergestellt durch partielle Acetylierung der Dihydroxy-Verbindung **5**[5] zum Hydroxyacetat **6**, darauffolgende Wasserabspaltung zum ungesättigten Acetat **7** und Verseifung desselben, lieferte unter gleichen Reaktionsbedingungen eine Verbindung $C_{25}H_{38}O_5$ in 18prozentiger Ausbeute. Die Struktur **9** dieses Produktes folgt aus dessen Überführung mit Lithiumaluminiumhydrid in den Alkohol **10**, der auch aus dem Keto-äther **3** durch Behandlung mit Natriumborhydrid erhältlich ist. Der sterisch einheitliche Verlauf der letztern Reduktion,

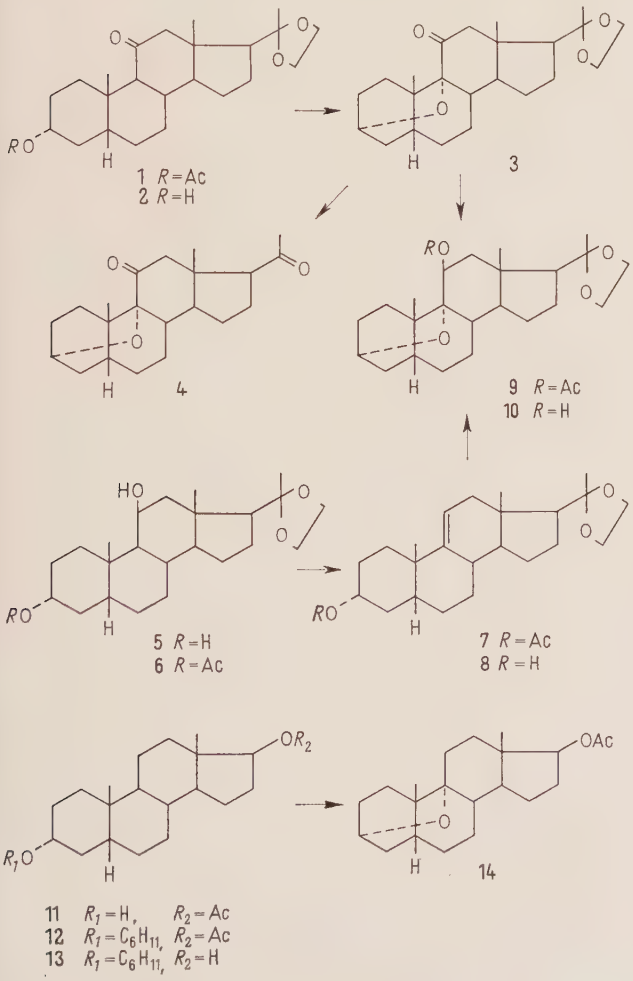
[1] G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI und O. JEGER, Helv. chim. Acta *42*, 1124 (1959). – Vgl. ferner K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI und O. JEGER, Exper. *16*, 21 (1960). – L. VELLUZ, G. MULLER, R. BARDONESCHI und A. POITTEVIN, C. R. Acad. Sci. *250*, 725 (1960). – A. BOWERS, L. C. IBÁÑEZ, M. ELENA CABEZAS und H. J. RINGOLD, Chem. & Ind. *1960*, 1299.
[2] G. ROSENKRANZ, J. PATAKI und C. DJERASSI, J. org. Chem. *17*, 290 (1952).
[3] V. R. MATTOX, R. B. TURNER, W. F. MCGUCKIN, E. J. H. CHU und E. C. KENDALL, J. Amer. chem. Soc. *74*, 5818 (1952).
[4] Nach Abschluss dieser Arbeit haben wir in einer Privatmitteilung von Dr. A. BOWERS (vgl. auch A. BOWERS und E. DENOT, J. Amer. chem. Soc. *82*, 4956 (1960)) von Umsetzungen von (20*R*)-3α,20-Dihydroxy-11-keto-5β-pregnan und von (20*R*)-3α,11β,20-Trihydroxy-5β-pregnan mit Blei(IV)-acetat erfahren, die in 5-, bzw. 2,7proz. Ausbeute die Isolierung von (20*R*)-3α,9α-Oxido-11-keto-20-hydroxy-5β-pregnan ermöglichten. Im letzteren Fall geht der 3α,9α-Ätherring-Bildung wohl die Oxydation der 11β-Hydroxy- zur 11-Keto-Gruppe voraus.
[5] E. P. OLIVETO, T. CLAYTON und E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. *75*, 486 (1953).

Verbindung Nr.	Smp.[a]	Bruttoformel	Zusammensetzung[b] % C	% H	IR-Absorption[c] (cm^{-1})	$[\alpha]_D$[c]
3	135–136°	$C_{23}H_{34}O_4$	73,77 (73,76)	9,11 (9,15)	1710	+92° (c = 1,34)
6	169–170°	$C_{25}H_{40}O_5$	71,44 (71,39)	9,53 (9,59)	3650, 1730, 1250	+63° (c = 1,10)
7	149–151°	$C_{25}H_{38}O_4$	74,49 (74,59)	9,57 (9,52)	1730, 1250	+54° (c = 1,21)
8	175–176°	$C_{23}H_{36}O_3$	76,46 (76,62)	10,06 (10,07)	3650	+35° (c = 1,42)
9	165–166°	$C_{25}H_{38}O_5$	71,80 (71,74)	9,20 (9,15)	1725, 1260	+61° (c = 0,61)
10	135–136°	$C_{23}H_{36}O_4$	73,26 (73,36)	9,50 (9,64)	3620	+59° (c = 1,43)
13	115–117°	$C_{25}H_{42}O_2$	80,65 (80,15)	11,37 (11,30)	3600	+24° (c = 0,60)
14	120–121°	$C_{21}H_{32}O_3$	75,32 (75,86)	9,58 (9,70)	1730, 1250	+34° (c = 0,95)

[a] Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. [b] Berechnete Werte in Klammern. [c] In Chloroform.

sowie die Beständigkeit der Acetoxy-Gruppe von **9** beim Versuch einer energischen alkalischen Hydrolyse, sprechen zugunsten einer axialen Stellung der Sauerstoff-Funktion an C-11.

Diese beiden intramolekular verlaufenden Ringschluss-Reaktionen **2** → **3** und **8** → **9** dürften in ihrem Verlauf



11 R_1=H, R_2=Ac
12 R_1=C_6H_{11}, R_2=Ac
13 R_1=C_6H_{11}, R_2=H

den wohlbekannten intermolekularen Umsetzungen von Blei(IV)-acetat mit Carbonylverbindungen zu α-Acetoxy-Carbonylderivaten, bzw. mit ungesättigten Verbindungen zu 1,2-Diacetoxyderivaten entsprechen[6]). Es darf dabei angenommen werden, dass die intermediär auftretende 3α-Bleialkoxylat-Gruppierung[7] bezüglich des Substitutions- bzw. Additionsvorgangs an C-9 in chemischer Hinsicht dem Blei(IV)-acetat ebenbürtig ist, diesem gegenüber aber zusätzlich den Vorteil einer günstigen räumlichen Fixierung besitzt. Dies ist aus der Tatsache ersichtlich, dass bei den 3α-Acetoxy-Verbindungen **1**[8] und **7** unter gleichen Bedingungen keine Reaktion mit Blei(IV)-acetat eintritt.

Die massgebende Rolle, welche die 11-Ketogruppe bezüglich des Substitutionsvorgangs an C-9 ausübt, geht daraus klar hervor, dass unter gleichen Reaktionsbedingungen bei 3α-Hydroxy-17β-acetoxy-5β-androstan (**11**, $C_{21}H_{34}O_3$)[9] keine nennenswerte Bildung eines cyclischen Äthers erzwungen werden kann. Erst beim Arbeiten in Cyclohexanlösung und durch Zugabe katalytischer Mengen Benzoylperoxyd liess sich aus der Umsetzung von **11** mit Blei(IV)-acetat in 4prozentiger Ausbeute eine kristalline Verbindung $C_{21}H_{32}O_3$ isolieren, für welche auf Grund von IR.- und NMR.-spektroskopischen Daten die Struktur **14** wahrscheinlich ist. In ungefähr gleicher Ausbeute kann man ferner aus dem Reaktionsgemisch den Cyclohexyl-äther **12** gewinnen. Die vergleichbaren Ausbeuten, in welchen bei dieser Umsetzung Produkte von intra- und intermolekularen Substitutionsreaktionen anfallen, sprechen dafür, dass die Bildung eines sechsgliedrigen Ätherrings aus dem Bleialkoxylat-Zwischenprodukt die Überwindung einer relativ grossen Energiebarriere erfordert. Eine derart hohe Energiebarriere scheint dagegen bei Fällen, die zur Bildung eines fünfgliedrigen Ätherrings führen können, nicht zu bestehen[10].

[6] R. Criegee, Angew. Chemie *70*, 173 (1958).
[7] R. Criegee, L. Kraft und B. Rank, Liebigs Ann. *507*, 159 (1933).
[8] K. Heusler *et al.* (s. unter [1]).
[9] E. Elisberg, H. Vanderhaeghe, T. F. Gallagher, J. Amer. chem. Soc. *74*, 2814 (1952).
[10] Vgl. [1] sowie unveröffentlichte Versuche mit verschiedenartigen aliphatischen und alicyclischen Alkoholen.
[11] Gegenwärtige Adresse: Chemische Institut der wissenschaftlichen Fakultät, Universität Belgrad.

Die Eigenschaften, der in dieser Arbeit neu beschriebenen Produkte sind in der Tabelle zusammengestellt. Über weitere Einzelheiten wird an einer andern Stelle ausführlich berichtet.

H. Immer, M. Lj. Mihailović[11],
K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, 24. Oktober 1960.

Summary

On treatment of 3α-hydroxy-5β-steroids with lead tetraacetate formation of 3α,9α-oxides is observed. The yields of this ring closure reaction decrease significantly in the order 11-keto, $\Delta^{9,11}$-ene and ring-C saturated compounds.

Alkaloid Studies XXV[1]. The Structures of the Aspidosperma Alkaloids Cylindrocarpine and Cylindrocarpidine

In connection with our investigations on alkaloids from Brazilian *Aspidosperma* species, there has been recorded in preliminary form[2] the isolation of four new alkaloids, cylindrocarpine, pyrifolidine, pyrifoline and refractine. We would now like to report the structure elucidation of cylindrocarpine, as well as the isolation and constitution of a fifth alkaloid of this series, cylindrocarpidine.

Cylindrocarpine (II). The earlier investigations[2] showed that cylindrocarpine corresponded to $C_{29-30}H_{32-34}N_2O_4$ and that the four oxygen atoms formed part of a carbomethoxy group and a N-cinnamoyl-7-methoxydihydroindole moiety. Considerable clarification was provided by nuclear magnetic resonance (NMR) studies[3]. First, the NMR spectra of a variety of indole and dihydroindole alkaloids were measured, among them aspidospermine (I)[4], eburnamonine[5], ibogamine[6], diaboline[7], coronaridine[8], and akuammicine[9], and these measurements showed clearly that such NMR spectra can often be used for purposes of 'finger printing'. The NMR spectrum (Fig. 1) of aspidospermine (I) – in addition to the characteristic peaks for the aromatic methoxyl function ($\delta = 3.89$), the N-acetyl group ($\delta = 2.20$), the C-5 ethyl substituent ($\delta = 0.67$ for strong line at CH_3 group) and the lone hydrogen atom attached to C-13 which is not split ($\delta = 2.20$) by any neighboring proton—shows a series of peaks from $\delta =$ 2.90 to 3.31 which appear to be quite characteristic of the aspidospermine skeleton. A multiplet consisting of four lines centered around $\delta = 4.50$ is assigned to the proton on C-2, which couples its spin to the two protons on C-3. These same features are also found in the NMR spectrum (Fig. 2) of cylindrocarpine (II), thus suggesting that the same type of skeleton is also present in this alkaloid. In addition to the expected differences associated with the N-acyl substituent (absence of strong $\delta = 2.20$ peak due to the acetyl group in I and appearance of lines at 397, 413, 455, and 471 cps—relative to tetramethylsilane at 60 mc—associated with the *trans*cinnamoyl system), the most significant conclusion is the absence of a C-ethyl group. A peak at $\delta = 2.48$ due to the hydrogen atom at C-13 is still present and is not split by any neighboring hydrogen; therefore, C-5 must also be substituted and this represents the most logical site for the carbomethoxy bearing fragment known[2] to be present in cylindrocarpine. The proximity of the carbonyl group to C-5 accounts for the shift of the C-13 proton peak from $\delta = 2.20$ in I to 2.48 in II. Another very important piece of information came from the NMR proton count[10] by electronic integration, which demonstrated quite clearly the presence of 34 protons and thus automatically established the empirical formula as $C_{30}H_{34}N_2O_4$ instead of the equally acceptable $C_{29}H_{32}N_2O_4$.

The empirical formula, the nuclear magnetic resonance data suggesting an aspidospermine (I) skeleton and the earlier adduced chemical information[2] are most plausibly combined in expression II and this was proved as follows. Reduction of cylindrocarpine (II) with lithium aluminum hydride afforded a separable mixture of the N-γ-phenylpropyl derivative VI (m. p. 49°C, no amide absorption in infrared)[11] and the non-crystalline dihydrocyclindrocarpol VII ($\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 6.10 μ)[11]. Oxidation of the latter with chromium trioxide in acetic acid solution provided the aldehyde, dihydrocylindrocarpal (VIII) ($\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 5.85 and 6.10 μ), which was purified by chromatography and reduced by the Wolff-Kishner procedure to the known deacetylaspidospermine (IX)[12].

Cylindrocarpidine (IV). This new alkaloid was isolated from the cylindrocarpine (II) mother liquors[2] and exhibited the following properties after recrystallization from aqueous ethanol: m. p. 118–118.5°C, $[\alpha]_D^{27} -$ 122°C (c, 0.72 in chloroform), λ_{max}^{EtOH} 218 (log ε 4.58), 255 (4.09) and inflection at 286–290 mμ (3.61–3.55), λ_{min}^{EtOH} 234 mμ (log ε 3.67); *Anal.* Calc. for $C_{23}H_{30}N_2O_4$: C, 69.32; H, 7.59; N, 7.03; O, 16.06; 2 OCH_3, 15.55. Found: C, 69.22; H, 7.53; N, 6.98; O, 16.32; OCH_3, 15.41. The NMR proton count confirmed the analysis (found: 30.2 ± 0·5), while the NMR spectrum (Fig. 3) was very similar to that

[1] Paper XXIV, T. Nakano, C. Djerassi, R. A. Corral, and O. O. Orazi, J. org. Chem., in press.

[2] B. Gilbert, L. D. Antonaccio, A. A. P. G. Archer, and C. Djerassi, Experientia *16*, 61 (1960).

[3] For details on measurement and recording of NMR results see C. Djerassi, T. Nakano, A. N. James, L. H. Zalkow, E. J. Eisenbraun, and J. N. Shoolery, J. org. Chem., in press. For reasons pointed out in that paper, dimensionless chemical shift units are used, δint/$SiMe_4$ = cps/60 × 10^6 ppm (for a 60 megacycle instrument). For conversion to the Tiers τ scale [G.V.D. Tiers, J. phys. Chem. *62*, 1151 (1958)] the following simple relationship may be used: $\tau = 10 - \delta$ int/$SiMe_4$.

[4] J. F. D. Mills and S. C. Nyburg, Tetrahedron Letters, No. 11, 1 (1959); J. chem. Soc. *1960*, 1458. For confirmatory chemical evidence see H. Conroy, P. R. Brook, and Y. Amiel, Tetrahedron Letters, No. 11, 4 (1959). – G. F. Smith and J. T. Wrobel, J. chem. Soc. *1960*, 1463.

[5] M. F. Bartlett and W. I. Taylor, Tetrahedron Letters, No. 20, 20 (1959).

[6] M. F. Bartlett, D. F. Dickel, and W. I. Taylor, J. Amer. chem. Soc. *80*, 126 (1958).

[7] A. R. Battersby and H. F. Hodson, Proc. chem. Soc. *1959*, 126.

[8] M. Gorman, N. Neuss, N. J. Cone, and J. A. Deyrup, J. Amer. chem. Soc. *82*, 1142 (1960).

[9] K. Aghoramurthy and R. Robinson, Tetrahedron *1*, 172 (1957). – G. F. Smith and J. T. Wrobel, J. chem. Soc. *1960*, 792. – K. Bernauer, W. Arnold, C. Weissmann, H. Schmid, and P. Karrer, Helv. chim. Acta *43*, 717 (1960. – P. N. Edwards and G. F. Smith, Proc. chem. Soc. *1960*, 215.

[10] Specifically, the proton count was performed by integrating the 10 aromatic and olefinic protons, the proton on C-2 and the 6 protons of the methoxyl groups as a group of 17 protons, thus giving 408.4 ± 4 (arbitrary units) as an average of 5 runs. This is corrected for the residual $CHCl_3$ in the $CDCl_3$. The total integral for 5 runs was 839.4 ± 6 but a blank run of the solvent showed that 25 units of integral came from solvent contamination. Thus, the total integral is 814.4. This gives the total number of protons as 814.4 ± 6/408.4 ± 4 × 17 = 33.9 ± 0.5 protons.

[11] All substances gave satisfactory elementary analyses.

[12] See B. Witkop and J. B. Patrick, J. Amer. chem. Soc. *76*, 5603 (1954).

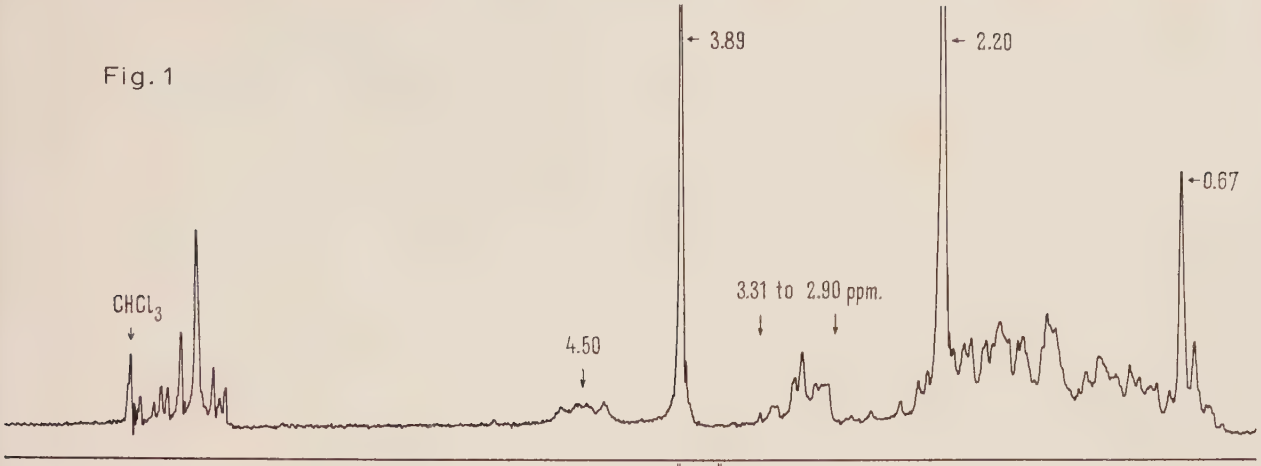


Fig. 1

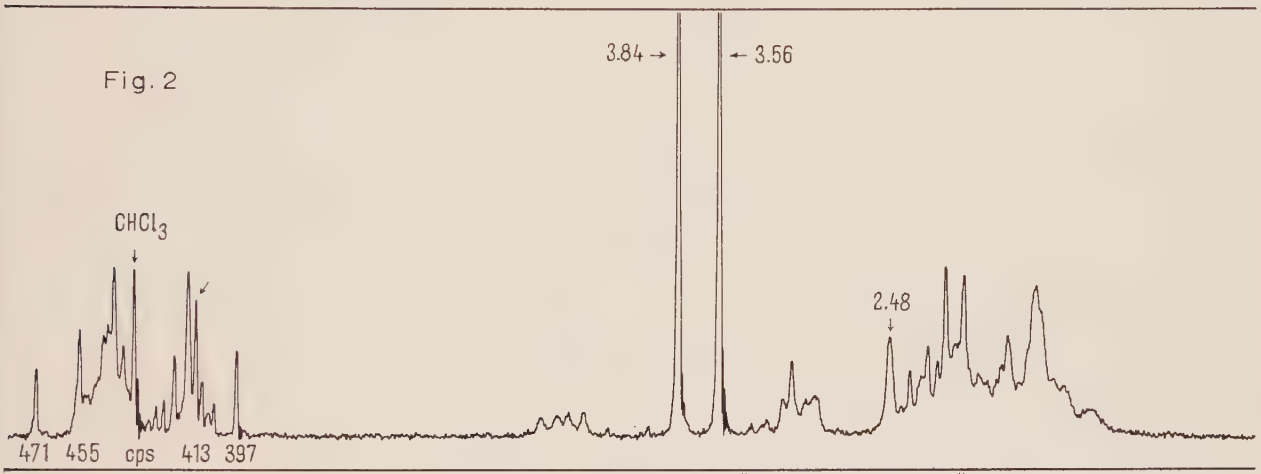


Fig. 2

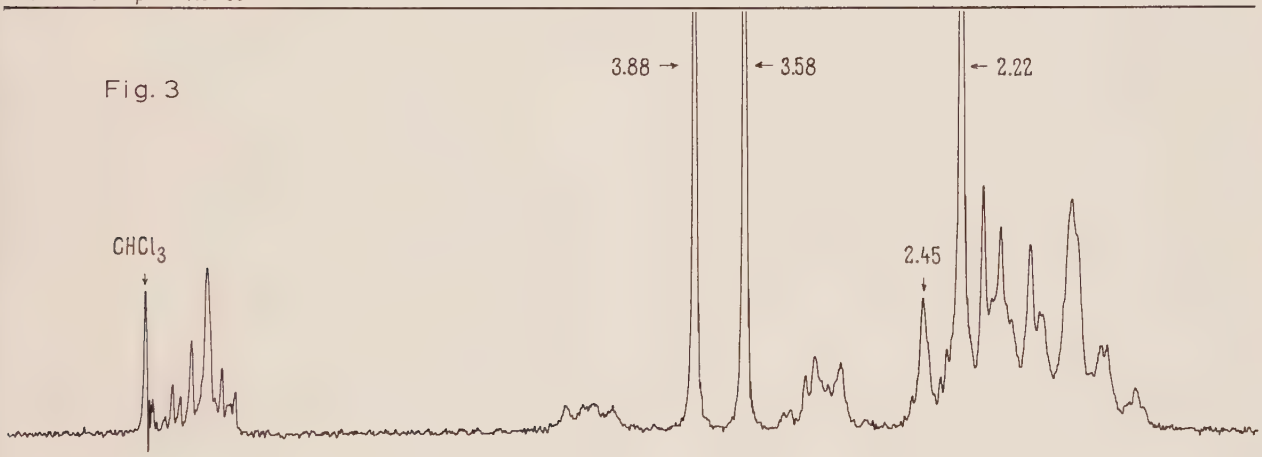
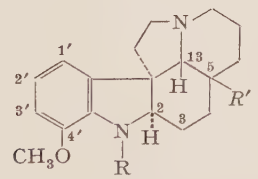


Fig. 3



I $R = COCH_3$; $R' = C_2H_5$
II $R = COCH{=}CHC_6H_5$; $R' = CH_2CO_2CH_3$
III $R = COCH_2CH_2C_6H_5$; $R' = CH_2CO_2CH_3$
IV $R = COCH_3$; $R' = CH_2CO_2CH_3$
V $R = H$; $R' = CH_2CO_2H$
VI $R = CH_2CH_2CH_2C_6H_5$; $R' = CH_2CH_2OH$
VII $R = COCH_2CH_2C_6H_5$; $R' = CH_2CH_2OH$
VIII $R = COCH_2CH_2C_6H_5$; $R' = CH_2CHO$
IX $R = H$; $R' = C_2H_5$

(Fig. 1) of aspidospermine (I) except for the absence of the C-ethyl group and the presence ($\delta = 3.58$) of a carbomethoxy function, which was also indicated by the infrared band at 5.81 μ (in addition to the amide band at 6.13 μ). The existence of a N-acetyl substituent ($\delta = 2.22$) was established by aqueous hydrochloric acid hydrolysis and paper chromatographic identification[13] of acetic acid in the steam-volatile distillate. An unsplit C-13 proton peak at $\delta = 2.45$ suggests that C-5 is again substituted in the manner of II. Indeed the non-volatile portion of this

[13] C. F. Garbers, H. Schmid, and P. Karrer, Helv. chim. Acta *37*, 1336 (1954).

[14] Postdoctorate research fellow, 1958–1960.

acid cleavage provided the dihydrochloride (m. p. 247 to 249°C) of cylindrocarpinic acid (V) [previously[2] obtained by acid hydrolysis of dihydrocylindrocarpine (III)], thus demonstrating that cylindrocarpidine had to possess structure IV.

Acknowledgement. Financial support has been provided by grant No. H-5048 of the National Heart Institute, National Institutes of Health (U. S. Public Health Service) and by the Conselho Nacional de Pesquisas, Brazil. The postdoctorate fellowship of B. G. in Rio de Janeiro was financed from a grant by the Rockefeller Foundation in support of a collaborative research program between Stanford University and the Instituto de Quimica Agricola, Rio de Janeiro.

C. Djerassi, A. A. P. G. Archer[14], T. George, B. Gilbert[14], J. N. Shoolery, and L. F. Johnson

Department of Chemistry, Stanford University (Calif.), Instituto de Quimica Agricola, Rio de Janeiro (Brazil), and Varian Associates, Palo Alto (Calif.), July 29, 1960.

Zusammenfassung

Die Strukturaufklärung von Cylindrocarpin (II) und Cylindrocarpidin (IV) zeigt, dass diese zwei Alkaloide die ersten Mitglieder der Aspidosperminfamilie (I) sind, in denen eine sauerstoffhaltige Seitenkette anstatt der gewöhnlichen C-5-Äthylgruppe vorliegt.

Spontane Transsulfuration zwischen organischen Thiosulfonsäuren und Sulfinsäuren

Die organischen Thiosulfonate der allgemeinen Formel $R–SO_2–SH$ gewannen an biologischem Interesse, nachdem das Thiotaurin unter den Stoffwechselprodukten *in vivo* des Cystins[1,2] und der Alaninthiosulfonsäure, *in vitro* unter den Abbauprodukten des Cystins durch chemische[3] und enzymatische[4] Reaktionen nachgewiesen wurde.

Es schien uns nun von Interesse, zu erforschen, ob die Verbindungen der Formel $R–SO_2–SH$ spontan Erscheinungen von Transsulfuration aufweisen können, welche zu Verbindungen $R–SO_2–H$ führen.

Zu diesem Zweck wurden einerseits Alaninthiosulfonsäure (I) und Hypotaurin (II), anderseits Thiotaurin (IV) und Cysteinsulfinsäure (III) in 0,02 *M* wässeriger Lösung bei Zimmertemperatur gemischt und die Reaktionsprodukte alsbald papierchromatographisch untersucht (Whatman-Papier No. 4; Elution mit Phenol und Collidin-Lutidin).

Bei beiden Fällen waren im Chromatogramm alle vier erwähnten Verbindungen I–IV vorhanden, ausser dem geringe Spuren von Taurin, welches der Oxydation des Hypotaurins während der Chromatographie entstammte. Änderung des pH zwischen 5 und 8,5 sowie Verlängerung der Reaktionsdauer änderten den chromatographischen Befund nicht. Das Resultat zeigt, dass eine rasche Transsulfurationsreaktion zwischen den Verbindungen vom Typ $R–SO_2–SH$ und Akzeptoren vom Typ $R–SO_2–H$ stattfindet.

$$\underset{\text{I}}{R\text{SO}_2\text{SH}} + \underset{\text{II}}{R'\text{SO}_2\text{H}} \rightleftarrows \underset{\text{III}}{R\text{SO}_2\text{H}} + \underset{\text{IV}}{R'\text{SO}_2\text{SH}}$$

R = HOOC · $CHNH_2$ · CH_2– $\qquad$ R' = NH_2 · CH_2 · CH_2–

Natürlich muss eine solche Transsulfurationsreaktion berücksichtigt werden, wenn biologische Materialien zwecks Feststellung von Thiosulfonaten untersucht werden sollen.

C. de Marco und M. Coletta

Istituto di Chimica Biologica, Università di Roma (Italien), 25. Juli 1960.

Summary

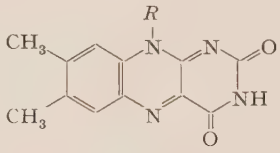
Spontaneous transulfuration reactions between alaninethiosulfonic acid and hypotaurine, and between thiotaurine and cysteinesulfinic acid, have been demonstrated.

[1] D. Cavallini, C. de Marco und B. Mondoví, J. biol. Chem. *234*, 854 (1959).
[2] D. Cavallini, C. de Marco, B. Mondoví und L. Tentori, J. Chrom. *3*, 20 (1960).
[3] D. Cavallini, C. de Marco und B. Mondoví, Arch. Biochem. Biophys. *87*, 281 (1960).
[4] D. Cavallini, C. de Marco, B. Mondoví und G. Mori, Enzymologia, *22*, 161 (1960).

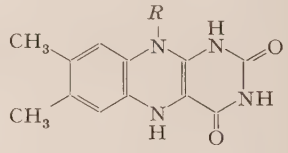
Über das Verhalten von Riboflavin-Semichinon gegen Metallionen. Modellstudien zur Metall-Flavoenzymkatalyse

Wir haben früher[1] gezeigt, dass Riboflavin, welches in der Chinonform Rfl vorliegt, entgegen den Befunden anderer Autoren[2] kein starker Metallchelat-Bildner ist[3]. Aus der schwachen Metall-Affinität von Rfl lässt sich die Metall-Spezifität aktiver Flavoenzyme[4,5] nicht erklären.

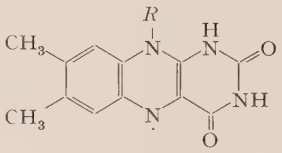
Auch die aus Rfl durch Aufnahme von 1 Mol H_2 entstehende Leukoform $RflH_2$ zeigt, wie wir fanden[6], keine potentiometrisch oder spektrophotometrisch nachweisbare Metall-Affinität.



Rfl



$RflH_2$



RflH (R = Ribityl)

In der Zwischenzeit ist man – vor allem durch die Untersuchungen von Beinert[7] – darauf aufmerksam gemacht worden, dass ein dritter Flavin-Strukturtyp, die Flavosemichinone RflH[8], für die Biokatalyse ausschlaggebende Bedeutung hat.

Zu den Faktoren, welche diese radikalische Flavin-Struktur *in vivo* stabilisieren, gehört einmal, wie durch Harbury *et al.*[9] experimentell begründet und von Isen-

[1] P. Hemmerich und S. Fallab, Helv. chim. Acta *41*, 498 (1958).
[2] A. Albert, Biochem. J. *54*, 646 (1953); *47*, xvii (1950).
[3] Eine Ausnahme bilden Ag- und Hg-Ionen, vgl. [11], [19].
[4] D. J. D. Nicholas, Nature *179*, 800 (1957).
[5] H. R. Mahler, Adv. Enzymol. *17*, 233 (1956).
[6] pH-Titration unter H_2 in Gegenwart von Pd auf Silicagel.
[7] H. Beinert, J. biol. Chem. *225*, 479 (1957); Biochem. biophys. Acta *20*, 589 (1956).
[8] Vgl. L. Michaelis und G. Schwarzenbach, J. biol. Chem. *123*, 538 (1938).
[9] H. A. Harbury und K. A. Foley, Proc. nat. Acad. Sci., Wash. *44*, 662 (1958). – H. A. Harbury, K. F. LaNoue, P. A. Loach und R. M. Amick, Proc. nat. Acad. Sci., Wash. *45*, 1708 (1960).

BERG und SZENT-GYÖRGY belegt[10], die im physiologischen Milieu statistisch begünstigte Ausbildung von Ladungs-Transfer-Komplexen mit geeigneten Donor-Systemen wie Tryptophan und Adenin[11,12]. Einen zweiten wesentlichen Faktor vermuteten wir in der Metallionen-Affinität des RflH.

Wir haben daher versucht, die Flavosemichinone koordinationschemischen Studien zugänglich zu machen. Eine bestimmte Menge Riboflavin («Rfl_{tot}») wurde katalytisch reduziert[13]. Zu der unter bestmöglichem Luftausschluss heiss filtrierten Lösung liess man Luft zutreten bis zu etwa 40%iger Autoxydation. Das genaue Autoxydationsäquivalent («Rfl_{redox}») wurde dann durch Behandlung mit überschüssigem Jod und Rücktitration mit Thiosulfat, gleichzeitig das Säureäquivalent («Rfl_{acid}») unter absolutem Luftausschluss durch pH-Titration[13] bestimmt.

Das Semichinon RflH unterliegt den Gleichgewichtsreaktionen

$$2\,RflH \underset{a}{\rightleftarrows} (RflH)_2 \underset{b}{\rightleftarrows} Rfl + RflH_2 \qquad (1)$$

$RflH_2$ und RflH sind beides einbasische Säuren vom ungefähr gleichen pK 6[14]. Rfl dissoziiert erst bei pH $\sim$ 10, was in diesem Zusammenhang unwesentlich ist. Das «Flavochinhydron» $(RflH)_2$ ist als Ladungs-Transfer-Komplex aus Flavochinon Rfl und Leukoflavin $RflH_2$ aufzufassen im Einklang mit der von PULLMAN und PULLMAN[15] gegebenen Kennzeichnung der Donor-Akzeptor-Eigenschaften von Flavinen. Auch $(RflH)_2$ bildet nur ein Mono-Anion (Kuhnsches «Verdoflavin»[16]), da ein Ladungs-Transfer-Komplex $(Rfl^-)_2$ aus elektrostatischen Gründen nicht stabil ist. $(RflH)_2$ verhält sich somit acidimetrisch und potentiometrisch, nicht aber spektrophotometrisch als Gemisch $(Rfl + RflH_2)$. Wir haben daher im pH-Bereich 2–9 an neutralen Partikeln nur Rfl, RflH und $RflH_2$ zu betrachten, deren Konzentrationen sich aus dem folgenden Gleichungs-System errechnen lassen:

$$Rfl + RflH + RflH_2 = Rfl_{tot} \qquad (2)$$

$$RflH + 2\,RflH_2 = Rfl_{redox} \qquad (3)$$

$$RflH + RflH_2 = Rfl_{acid} \qquad (4)$$

In einem typischen Versuch[13] fanden wir zum Beispiel für eine zu 37% aufoxydierte Leukoflavin-Lösung im schwach sauren bis neutralen pH-Bereich das Verhältnis $Rfl:RflH:RflH_2 = 34:5:61$ bei $65 \pm 0{,}2°C$. Riboflavin liegt also in reduzierendem Milieu selbst bei höherer Temperatur nur zu einem kleinen Prozentsatz als freies Radikal RflH vor, was auch mit BEINERTS spektrophotometrischen Befunden[17] an reduziertem Flavinmononucleotid übereinstimmt.

Wir haben bei den beschriebenen pH-Titrationen Schwermetallionen zugesetzt, welche sich selbst nicht an Redox-Reaktionen beteiligen, so vor allem Ni^{2+}, Zn^{2+} und Cd^{2+}, im Verhältnis Rfl_{tot}: Me = 3:1. Dabei tritt ab pH 6 eine starke Farbintensivierung ein nach karmin- bis kirschrot. Zugleich werden – zusätzlich zu Rfl_{acid} (vgl. oben) – 1,5 Protonen pro Metallion freigesetzt, ohne dass sich $Me(OH)_2$ bildet. Da Rfl und $RflH_2$ auf Metallionen weder spektral noch durch Freisetzung von H^+ ansprechen, muss diese Erscheinung auf der Komplexbildung von RflH beruhen und kann dann nur so erklärt werden, dass eine Gleichgewichtsverschiebung

$$Rfl + RflH^- + 2\,Me^{2+} + 2\,H_2O \rightarrow 2\,RflMeOH + 3\,H^+ \qquad (5)$$

eintritt, was einer Verdoppelung der titrimetrisch erfassbaren Ligand-H^+-Äquivalente entspricht. RflH wird also in Form des Chelats thermodynamisch stabilisiert.

Zur weiteren Charakterisierung der Chelate $RflMe^+$ haben wir Riboflavin in Veronalpuffer vom pH 7,4 mit und ohne Zusatz von Ni^{2+} bzw. Cd^{2+} katalytisch hydriert und nach dem Abdekantieren vom Katalysator die Autoxydation spektrophotometrisch[18] verfolgt. Die metallhaltigen Lösungen zeigen gegenüber den metallfreien eine ausgeprägte Schulter bei 510–520 mμ, welche mit fortschreitender Autoxydation ein Intensitätsmaximum von $E \sim 10^3$ durchläuft, während Anfangs- und Endwert von E_{520} unter 2.10^2 liegen. Differenzspektren zwischen metallfreien und metallhaltigen Lösungen zeigen Maxima im Bereich 500 mμ, im Falle des Ni^{2+} präzis bei $500 \pm 0{,}5$ mμ.

Diese langwellige Absorption der Chelate $RflMe^+$ entspricht der des Kations $RflH_2^+$ (503 mμ)[17] (Kuhnsches «Rhodoflavin»[16]), welches mit $RflMe^+$ «isoelektronisch» und nur in stark saurem Milieu beständig ist. Diese Absorption entspricht ferner der Ladungs-Transfer-Bande im Rfl-Tryptophan-Komplex[10] (490 mμ) sowie der langwelligen Bande des Flavochinon-Ag-Komplexes (pH 1: 492 mμ, pH 5,7: 500 mμ)[19].

Die genaue Ausmessung der $RflMe^+$-Bande war nur möglich auf Grund der Tatsache, dass die Autoxydation durch die Chelatisierung stark verlangsamt wird. Es liegt damit offenbar auch eine kinetische Stabilisierung der Radikalform vor, die Gegenstand unserer weiteren Studien ist.

Die Befunde von MAHLER und GREEN[20], denen zufolge Metallionen für die Einelektronen-Übertragung vom Flavin auf Cytochrom, nicht aber für die Dehydrierung von Flavoprotein-Substraten (DPNH, Acyl-CoA) notwendig sind, erfahren durch diese Modellstudien eine strukturchemische Erklärung.

P. HEMMERICH[21]

Anorganisch-chemische Anstalt der Universität Basel, 16. August 1960.

Summary

The specific metal-chelating properties of the flavoenzymes are not to be interpreted by the metal affinities of riboflavin (Rfl) and leukoriboflavin ($RflH_2$), but by those of the semiquinoid radical (RflH). The reaction of RflH with metal ions gives rise to the formation of chelates that are well characterisable by potentiometric and spectrophotometric analysis. By the chelation, the semiquinoid level of the ligand is stabilised in the thermodynamic as well as in the kinetic sense.

[10] I. ISENBERG und A. SZENT-GYÖRGY, Proc. nat. Acad. Sci., Wash. *44*, 857 (1958).

[11] G. WEBER, Biochem. J. *47*, 114 (1950).

[12] Unveröffentlichte eigene Versuche (H. BRINTZINGER und P. HEMMERICH).

[13] $Rfl_{tot} = 4–8 \cdot 10^{-3}\,M$, Lösungsmittel 50%ige Methylcellosolve aq., Katalys. Pd auf Kohle, Potentiometer Metrohm E 187.

[14] L. MICHAELIS und G. SCHWARZENBACH[8] geben $pK_{RflH_2} = 6{,}2$, $pK_{RflH} = 6{,}6$. Wir finden in Übereinstimmung damit pK 6,25 für $RflH_2$/RflH-Gemisch. Dieselben Autoren finden $RflH/Rfl_{tot}$ maximal 0,1–0,2 bei 30°C und pH 5–7,5 für Rfl_{tot} kleiner als $10^{-4}\,M$, gegen höhere Konzentrationen abfallend.

[15] A. und B. PULLMAN, Proc. nat. Acad. Sci., Wash. *44*, 1197 (1958).

[16] R. KUHN und R. STRÖBELE, Ber. dtsch. chem. Ges. *70*, 753 (1937).

[17] H. BEINERT, J. Amer. chem. Soc. *78*, 5323 (1956).

[18] Wir sind Herrn Prof. K. WALLENFELS, Freiburg i. Br., für die Überlassung seines automatisch registrierenden Cary-Spektrometers sowie Herrn cand. chem. H. DIEKMANN für die Ausführung der Messungen zu grossem Dank verpflichtet.

[19] P. BAMBERG, P. HEMMERICH und H. ERLENMEYER, wird demnächst publiziert.

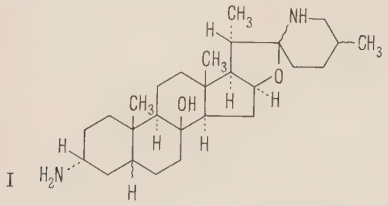
[20] H. R. MAHLER und D. E. GREEN, Science *120*, 7 (1954).

[21] Ich danke Herrn Prof. H. ERLENMEYER für sein Interesse an dieser Arbeit und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für materielle Unterstützung. Den Herren Prof. H. A. HARBURY, YALE und Dr. H. BRINTZINGER, Basel, danke ich für wertvolle Diskussionen und Hinweise.

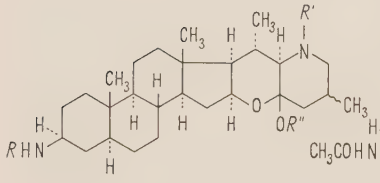
Über die Konstitution von Solanocapsin[1]

Für das in Blättern[2] und Wurzeln[3] von *Solanum pseudocapsicum* L. vorkommende und zusätzlich von uns aus grünen Früchten dieser Pflanze sowie aus Blättern und unreifen Beeren von *Solanum capsicastrum* Link und *Solanum hendersonii* hort. isolierte Steroidalkaloid Solanocapsin wurde von Schlittler und Uehlinger[4] die Elementarzusammensetzung $C_{27}H_{46}N_2O_2$, H_2O ermittelt und eine Spirosolan-Struktur[5] vorgeschlagen. Nach neueren Untersuchungen von Boll[3] besitzt Solanocapsin die Konstitution eines 3α-Amino-5ξ,22ξ,25ξ-spirosolan-8 (oder-9)-ol (I).

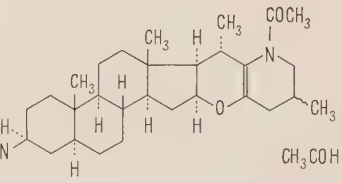
Um die Richtigkeit dieser Struktur zu prüfen und darüber hinaus die Konfiguration der Asymmetriezentren C_5, C_{22} und C_{25} zu ermitteln, sollte Solanocapsin wie andere *Solanum*-Spiroaminoketal-Alkaloide[6] zu einem Pregnan-Derivat abgebaut werden. Wie im folgenden gezeigt wird, ist ein solcher Abbau (Acylierung, Isomerisierung zu einem Furosten-Derivat, Oxydation und Abspaltung der 16-Acyloxy-Gruppe zu einem Pregn-16-en-20-on) nicht möglich. Es gelang uns vielmehr, in einer vergleichbaren Reaktionsfolge aus Solanocapsin 3-Acetyl-tigogenin-lacton darzustellen. Auf Grund der Eigenschaften der Zwischenprodukte dieses Abbaues und der Natur der



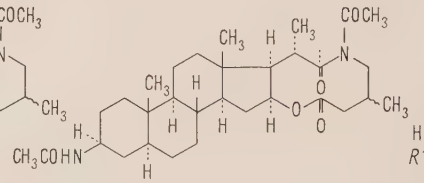
I



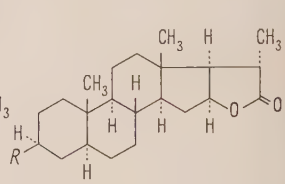
II: $R = R' = R'' = -H$
III: $R = R' = -COCH_3$, $R'' = -H$
IV: $R = R' = -H$, $R'' = -C_2H_5$



V



VI



VII: $R = -NH_2$
VIII: $R = -OCOCH_3$

Selen-Dehydrierungsprodukte[4] (5-Methyl-2-äthyl-pyridin und 3'-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren) sowie bei Annahme eines Cholestan-Kohlenstoffgerüstes für dieses Alkaloid ist die Bildung von 3-Acetyl-tigogenin-lacton mit der Konstitution II (3β-Amino-22,26-imino-16β,23-oxido-5α,22α,23β,25ξ-cholestan-23-ol) für Solanocapsin in Einklang zu bringen.

Aus Solanocapsin (II) entsteht mit Acetanhydrid/Pyridin in praktisch quantitativer Ausbeute ein N,N'-Diacetyl-Derivat III (Smp. 278–280°C, $[\alpha]_D^{25} = -38{,}6°$, IR-Banden bei 1560, 1630, 3270–3300 cm^{-1} [7]). Dieses spaltet beim Kochen in Eisessig 1 Mol Wasser ab (Ausbeute 69% d. Th.). Die entstehende ungesättigte Verbindung V, N,N'-Diacetyl-3β-amino-22,26-imino-16β,23-oxido-5α,25ξ-cholest-22-en (Smp. 179–181°C, $[\alpha]_D^{19} = +3{,}7°$, IR-Banden bei 1565, 1640, 1703 cm^{-1}), lässt sich mit CrO_3/Eisessig bei Raumtemperatur zu VI (Ausbeute 59% d. Th., Smp. 279–281°C, $[\alpha]_D^{22} = +0{,}9°$, IR-Banden bei 1160, 1545, 1635, 1685, 1720 cm^{-1}) oxydieren. Bei der salzsauren Hydrolyse von VI (24 h Kochen mit 14% HCl in 60%igem Äthanol) entsteht in 25%iger Ausbeute 3β-Amino-16β-hydroxy-5α-bis-22,23-nor-cholansäure-lacton (VII, Smp. des Hydrochlorides 335°C, des Pikrats 257 bis 259°C, IR-Banden des Hydrochlorids bei 1020, 1187, 1765 cm^{-1}), aus dem durch Desaminierung mit salpetriger Säure und anschliessende Acetylierung (Acetanhydrid/Pyridin) 3β-Acetoxy-16β-hydroxy-5α-bis-22,23-nor-cholansäure-lacton (3-Acetyl-tigogenin-lacton, VIII) dargestellt wurde (Ausbeute 55% d. Th., Smp. 219–220°C, Misch-Smp. mit authentischem 3-Acetyl-tigogenin-lacton ohne Depression, $[\alpha]_D^{23} = -47°$ in Chf, IR-Spektrum identisch mit dem des 3-Acetyl-tigogenin-lacton). Hiermit ist Solanocapsin erstmalig zu einem bekannten Steroid abgebaut worden, wodurch gleichzeitig Stellung und Konfiguration der primären Aminogruppe[8], Konfiguration an den Asymmetriezentren C_5, C_{14}, C_{16}, C_{17} und C_{20} sowie Fehlen der Hydroxy-Gruppe an C_8 oder C_9 bewiesen wurden. Die genannte Reaktionsfolge II–VIII ist nur möglich, wenn C_{22} oder C_{23} hydroxyliert ist. Die Stellung der Hydroxy-Gruppe an C_{23} (vgl. II) folgt aus der Nichtnachweisbarkeit einer Carbinolamin-Struktur sowie aus der Möglichkeit der Ketalisierung zu IV. Für die angenommene Konfiguration an C_{22} und C_{23} sprechen die ungehinderte Bildung von N,N'-Diacetyl-solanocapsin (III), dessen leichte Dehydratisierung zu V und IR-spektroskopische Befunde.

K. Schreiber und H. Ripperger

Deutsche Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin, Forschungsstelle für Biologie und Bekämpfung der Nematoden, Mühlhausen (Thüringen, Deutschland), September 12, 1960.

Summary

Solanocapsine has for the first time been degraded to a known steroid, 3β-acetoxy-16β-hydroxy-5α-bis-22,23-nor-cholanic lactone. According to this and further experimental evidence, solanocapsine is 3β-amino-22,26-imino-16β,23-epoxy-5α,22α,23β,25ξ-cholestan-23-ol.

[1] *Solanum*-Alkaloide. XII. Mitteilung. – XI. Mitteilung: K. Schreiber und H. Rönsch, Abh. dtsch. Akad. Wiss., Berlin, Kl. Chem., Geol., Biol. (im Druck).

[2] M. G. Breyer-Brandwijk, Bull. Sci. Pharmacol. *36*, 541 (1929). – G. Barger und H. L. Fraenkel-Conrat, J. chem. Soc. London *1936*, 1537.

[3] P. M. Boll, Ph. D. Thesis, Michigan State University (1957); Vortrag anlässlich des Intern. Symposiums «Chemie und Biochemie der *Solanum*-Alkaloide», Dtsch. Akad. Landwirtschaftswiss. Berlin vom 2.–5. 6. 1959, Tagungsbericht Nr. *27* (im Druck). – Vgl. P. M. Boll, H. A. Lillevik, R. Y. Gottshall und E. H. Lucas, Antibiotics Annual *1955–1956*, 255.

[4] E. Schlittler und H. Uehlinger, Helv. chim. Acta *35*, 2034 (1952).

[5] Bezüglich der Spirosolan-Nomenklatur vgl. K. Schreiber, Abh. dtsch. Akad. Wiss., Berlin, Kl. Chem., Geol., Biol. *1956*, 143 (1957).

[6] Y. Sato, A. Katz und E. Mosettig, J. Amer. chem. Soc. *73*, 880 (1951); *74*, 538 (1952). – Y. Sato, H. K. Miller und E. Mosettig, J. Amer. chem. Soc. *73*, 5009 (1951). – R. Kuhn, I. Löw und H. Trischmann, Chem. Ber. *85*, 416 (1952). – Y. Sato, H. G. Latham und E. Mosettig, J. org. Chemistry *22*, 1496 (1957). – Y. Sato, N. Ikekawa und E. Mosettig, J. org. Chemistry *24*, 893 (1959); *25*, 783 (1960).

[7] Alle Schmelzpunkte korrigiert; alle Drehwerte in Pyridin, wenn nicht anders angegeben; IR-Spektren in Nujol, aufgenommen mit dem UR 10 des VEB C. Zeiss, Jena. Herrn Dr. K. Heller, Jena, danken wir für Aufnahme und Diskussion dieser Spektren.

[8] Zum Mechanismus der Desaminierung vgl. C. W. Shoppee, D. E. Evans und G. H. R. Summers, J. chem. Soc. London *1957*, 97.

Effect of γ-Irradiation on Blood Lipids

Six albino rats weighing about 100 g were exposed individually to 800 roentgen γ-irradiation from a CO^{60} source. Food was given *ad libitum*. The animals were killed 24 h after irradiation by decapitation and the blood was collected in oxalated containers. Control samples from six non-irradiated animals were also collected in the same way.

Whole blood was used for the determination of total lipids, cholesterol, and phospholipids. Total lipids were estimated by the method of BRAGDON[1] on individual blood samples and the results are expressed as mg of $K_2Cr_2O_7$ reduced by 100 ml of blood. Cholesterol was determined by the method of ABBEL[2] on pooled samples. After extraction and digestion of phospholipids with perchloric acid, phosphorus was estimated by the method of KING[3] on pooled samples.

	Total lipids mg $K_2Cr_2O_7$/100 ml of blood	Total cholesterol mg/100 ml of blood	Phospholipid P mg/100 ml of blood
Normal	8 686 ± 580	95	9.9
Irradiated	12 063 ± 480	103	9.8

Results. ROSENTHAL[4] noted the occurrence of opalescence in serum of rabbits exposed to X-irradiation. This was ascribed to an increase in lipids and was correlated with the death of the animal. Since then many reports have appeared on the changes of blood lipid fractions due to irradiation[5–10]. These changes depend upon the species of the animal, the irradiation dose, and the post-irradiation period. Working with different species, ENTENMAN *et al.*[10] have shown a rapid change in rabbit plasma as compared with those of other animals. Phospholipid phosphorus (PLP) levels have been found to increase rapidly in rabbit plasma within 8 to 24 h; 2nd to 3rd day in the case of rats, and 9th to 11th day in the case of dogs following irradiation. In the present study, although we have observed a rapid increase up to the extent of 38.8% in total lipids, no increase is observed in PLP level. A slight increase is noted in cholesterol level. The latter two fractions may increase after a longer post-irradiation period.

KOHN[5] has reported no change in PLP in rats 1–4 days after irradiation. BUCHANAN *et al.*[7] have reported an increase in PLP 48 h after irradiation, but they report that the increase in PLP is roughly proportional to the increase due to white blood cell (W.B.C.) destruction by the irradiation. If the slight increase in initial stages is due to W.B.C. destruction and subsequent release of lipid fractions in plasma, such an increase will not be observed in our study, as whole blood was used for the assay. Work carried out in our laboratory has shown an increase of 10–11% of total body lipids in carcasses of the animals. However, at the present stage of our studies, it is too early to say whether the increase in total lipids in blood is due to increased synthesis of fat or due to mobilisation of fat from the fatty depots to the tissue on account of the irradiation injury. Work on this line is in progress in our laboratory.

I. N. BHATT,
T. A. VENKITASUBRAMANIAM,
and R. VISWANATHAN[11]

Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi (India), May 17, 1960.

Zusammenfassung

Der Einfluss einer Ganzkörperbestrahlung mit CO^{60}-γ-Strahlen auf die Blutlipoide von Ratten wurde untersucht. Die Gesamtblutlipoide waren 24 h nach der Bestrahlung um 38,8% erhöht. Die Cholesterin- und Phospholipoidkonzentration des Bluts blieb unverändert.

[1] J. H. BRAGDON, J. biol. Chem. *190* 513 (1951).
[2] L. L. ABELL, B. B. LEVY, and F. E. KENDALL, J. biol. Chem. *195* 357 (1952).
[3] E. J. KING, Biochem. J. *26*, 292 (1932).
[4] R. L. ROSENTHAL, Science *110*, 43 (1949).
[5] H. I. KOHN, Amer. J. Physiol. *162*, 703 (1950).
[6] E. C. GJESSING and A. CHANUTIN, Arch. Biochem. Biophys. *27*, 191 (1950).
[7] D. J. BUCHANAN, W. J. DARBY, E. B. BRIDGFORTH, G. W. HUDSON, and J. A. EFNER, Amer. J. Physiol. *174*, 336 (1953).
[8] W. E. CORNATZER, O. ENGELSTAD, and J. P. DAVISON, Amer. J. Physiol *175* 153 (1953).
[9] W. E. CORNATZER, J. P. DAVISON, O. D. ENGELSTAD, and C. SIMONSON, Radiation Res. *1*, 546 (1954).
[10] C. ENTENMAN, R. A. NEVE, H. SUPPLEE, and C. A. OLMSTED, Arch. Biochem. Biophys. *59*, 97 (1955).
[11] Our thanks are due to the Indian Council of Medical Research for financial aid and to Dr. BREWBAKER, U.S. Atomic Energy Pavilion, World Agriculture Fair, New Delhi, 1960 for irradiation facilities.

Das allgemeine Bauprinzip des Lamellarsystems der Chloroplasten[1]

Kürzlich hat HEITZ[2] in dieser Zeitschrift nachdrücklich darauf hingewiesen, dass die als Schichten bezeichneten Lamellenpakete in den Chloroplasten aussen von Lamellen begrenzt werden, die dünner sind als die Lamellen im Inneren des Lamellenpaketes. In granaführenden Chloroplasten erscheinen ausserdem die Lamellen zwischen den Grana dünner als die Lamellen in den Grana. Die Erklärung für diese Tatsache ergibt sich zwanglos aus dem Bauprinzip des Lamellensystems der Chloroplasten, welches kürzlich durch Untersuchungen über die Morphogenese der Chloroplastenstruktur aufgeklärt wurde[3]. Dieses Bauprinzip hat sich inzwischen als allgemein gültig erwiesen, wenn es im einzelnen auch mancherlei Abwandlungen erfährt.

Die Bauelemente des Lamellensystems sind in sich geschlossene Doppellamellen. Diese besitzen in ausgewachsenen granafreien Chloroplasten etwa den gleichen Durchmesser wie die Chloroplasten. Im Chloroplasten bilden je zwei oder mehr Doppellamellen ein Lamellenpaket (Fig. 1a und b). Dabei sind die Doppellamellen so eng zusammengelagert, dass im Inneren des Lamellenpaketes je zwei einzelne Lamellen als eine dicke Lamelle erscheinen können. Chloroplasten mit Granastruktur enthalten ausser den grossen, durchgehenden Doppellamellen, den sogenannten Stromalamellen, noch Granalamellen, welche den Durchmesser der im Lichtmikroskop sichtbaren Grana besitzen. Diese sind ebenfalls in sich geschlossene Doppellamellen. Bei typischer Ausbildung der Lamellarstruktur wechseln innerhalb eines Lamellenpaketes Stromalamellen und Granalamellen miteinander ab. Durch dichte Packung nähern sich die Lamellen auch hier so sehr, dass in den Grana sich je eine einzelne Granalamelle und eine einzelne Stromalamelle

[1] Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.
[2] E. HEITZ, Exper. *16*, 265 (1960).
[3] W. MENKE, Z. Naturforschg. *15b*, 479 (1960).

berühren. Infolgedessen erscheinen die Lamellen in den Grana etwa doppelt so dick wie die Lamellen in den Bereichen zwischen den Grana (Fig. 1c). Chloroplasten, deren Lamellensystem noch nicht voll entwickelt ist, zeigen jedoch eindeutig, dass die dicken Lamellen aus je zwei einzelnen Lamellen bestehen (Fig. 2). Dort, wo sich nämlich zwei Doppellamellen oder Lamellenpakete vereinigen, kann man das Entstehen der dicken Lamellen direkt beobachten. Auch nach der Zusammenlagerung lässt sich in den dicken Lamellen eine helle Trennlinie wenigstens andeutungsweise erkennen.

Ob die Packung der Doppellamellen in den Chloroplasten lebender Zellen ebenfalls eine so dichte ist wie in elektronenmikroskopischen Präparaten, werden erst Untersuchungen über die Verteilung des Wassers in den Lamellenpaketen zeigen.

W. Menke

Botanisches Institut der Universität Köln, 18. August 1960.

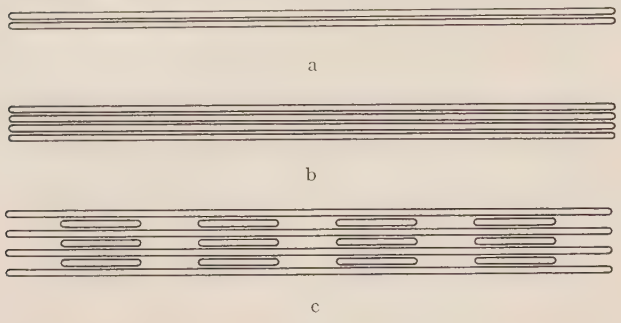


Fig. 1. Lamellenpakete aus Chloroplasten in schematischer Darstellung a) Schicht aus zwei Doppellamellen. b) Schicht aus vier Doppellamellen. c) Schicht aus einem granahaltigen Chloroplasten.

Summary

The lamellar system of chloroplasts consists of close double lamellae. In electronphotomicrographs, the walls of two adjacent double lamellae can be seen as one thick lamella. Because of this, the lamellae in the inner portion of a lamellar packet appear about twice as thick as those at the boundary of the packet and, in chloroplasts that contain grana, the granalamellae appear twice as thick as the stromalamellae.

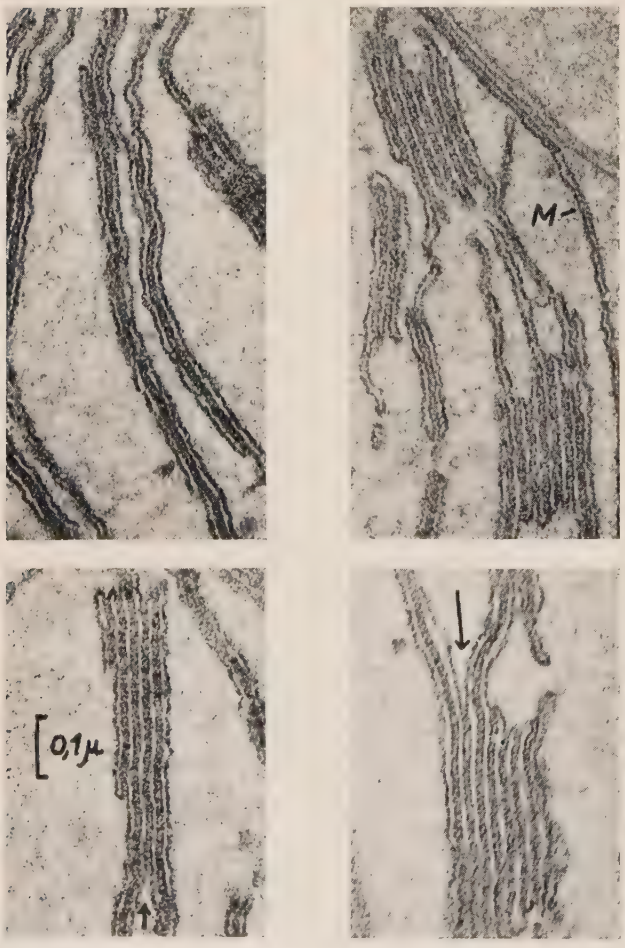


Fig. 2. In Entwicklung begriffenes Lamellensystem in Chloroplasten von *Elodea canadensis*. Chloroplasten aus dem oberen Teil eines 5 mm langen Blättchens. An den durch Pfeile gekennzeichneten Stellen vereinigen sich zwei einzelne Lamellen zu einer dicken Lamelle. M Plastidenmembran. Kaliumpermanganatfixierung.

The Uptake of Coumarin by Helianthus Hypocotyl Segments

In a previous paper, an auxin-like action was ascribed to coumarin[1]. From interaction studies of coumarin with indoleacetic acid (IAA), it has been concluded that the mode of action of coumarin differs from that of IAA in promoting extension growth in the plant tissues[2]. The uptake studies which will be reported here seem to support this view.

Hypocotyl segments of *Helianthus annuus* were prepared and used as previously described[2]. Coumarin was determined either spectrophotometrically at 277 mμ, or colorimetrically using the diazotisation reaction[3,4]. The last method can be used specifically for lactones. Generally the concentration of coumarin used was 1.3×10^{-3} *M*, which was found previously to be optimal for the stimulation of growth of sunflower segments. Coumarin uptake by the sunflower segments, as measured by following the changes in coumarin concentration of the external solution, gives the following results:

The rate of uptake declines strongly with time and stops entirely after about 10 h. At this time, the internal concentration equals the external one.

The Q_{10} of the uptake of coumarin between 3°–26°C is less than 1.2, both for the first 3 h and for the period of 3rd–12th h.

The rate of uptake of coumarin by the segments, under nitrogen, is the same as under air, although there is a clear reduction in the rate of their growth.

NaCN at 5×10^{-3} *M*, a concentration which stops growth entirely, does not reduce the rate of uptake of coumarin.

[1] J. Neumann, Science *129*, 1675 (1959).
[2] J. Neumann, Phys. Plant. *13*, 328 (1960).
[3] W. L. Roberts and K. P. Link, J. biol. Chem. *119*, 269 (1937).
[4] W. L. Roberts and K. P. Link, Ind. eng. Chem. An. Ed. *9*, 438 (1937).
[5] Leonora Reinhold, New Phyt. *53*, 217 (1954).
[6] M. P. Johnson and J. Bonner, Phys. Plant. *9*, 112 (1956).

[7] The author wishes to express his thanks to Dr. Alexandra Poljakoff-Mayber, under whose supervision this work was carried out, for her guidance and interest.

This paper is a part of a Ph. D. thesis to be submitted to the Hebrew University, Jerusalem.

Uptake of coumarin by hypocotyl segments under various conditions in two time-intervals. Uptake expressed in γ per mg of final fresh weight of tissue. The initial concentration of coumarin used 200γ/ml.

No. of experiment		Time interval in h 0–3	3–12	12–24
1	Control	125.5	80	0
2	NaCN 5×10^{-3} M	126.5	—	—
3	Under nitrogen atmosphere	128.0	—	—
	Least sig. diff. $p = 0.05$	8.0	—	—
4	Q_{10} 3°–16°C	1.1	1.0	—
	Q_{10} 16°–26°C	1.0	0.9	—

These results are summarised in the Table.

Also the uptake of coumarin is proportional to the external concentration over a wide range (6.8×10^{-5} M – 6.8×10^{-3} M).

The rate of disappearance of the coumarin from the external solution may of course also be the result of metabolism of the substance inside the tissue. The coumarin content of the segments which had been in contact with a coumarin solution was therefore examined. It was found that 85–90% of the coumarin taken up could be recovered. Thus it seems that, within the experimental error, there is no metabolism of coumarin inside the tissue, although this possibility cannot be entirely excluded. On the other hand, the conclusion that the coumarin taken up is not metabolised, is strongly supported by the fact that the disappearance of coumarin from the external solution is stopped after 12 h and that the Q_{10} for this process is about 1.1, not only for the first 3 h in which diffusion presumably predominates but also during the second period of the 3rd–12th h.

When the tissue, after growing for some hours in the coumarin solution, was transferred to distilled water practically all the coumarin diffused out and the growth of the segments was considerably reduced. This indicates that the coumarin inside the cell is either freely diffusible or is bound in a very labile complex. The fact that at equilibration the inside concentration of the coumarin equals the concentration of the external solution, and that all the coumarin may leak out from the tissue, indicates that the whole cell is in equilibrium with the external solute.

From the results presented above, it is concluded that diffusion alone can account for all the uptake of coumarin by the plant cells. Thus the mode of entrance of coumarin into growing plant segments, and its fate in the cell, differs in many important aspects from that of indole acetic acid[5] and of 2.4 dichlorophenoxy acetic acid[6].

The experiments will be further described and more fully discussed elsewhere.

J. Neumann[7]

Department of Botany, The Hebrew University, Jerusalem (Israel), July 18, 1960.

Zusammenfassung

Cumarin hat bekanntlich einen wachstumsfördernden Einfluss. Im folgenden wurden Art und Weise seiner Aufnahme bei Helianthus-Hypokotyl-Segmenten untersucht. Es zeigte sich, dass praktisch das gesamte von den Segmenten aufgenommene Cumarin in destilliertes Wasser diffundieren kann.

Aus diesem Ergebnis und dem Einfluss von Temperatur, Anaerobiose und Cyanide auf die Grösse der Aufnahme wird geschlossen, dass Cumarin nur durch Diffusion in die Gewebe eindringt.

Regenerattypen der Flügelimaginalscheibe bei *Antheraea pernyi* Guér. und anderen Großschmetterlingen

Wie von Ubisch seinerzeit schon an *Lymantria dispar* aufzeigte[1], weichen Regenerate der Flügelimaginalscheibe mehr oder weniger von der Normalentwicklung ab. Im 2.–5. Raupenstadium von *Antheraea pernyi* (*Anth. p.*) wurden nun zahlreiche Flügelimaginalscheiben in den einen Fällen mit, in anderen ohne einen Teil der umgebenden Hypodermis exstirpiert. Bei den darauffolgenden Regenerationsprozessen entwickelten sich 75% der Regenerate ($n = 125$) bis zum 5. Raupenstadium in atypischer Weise (Abb. 1, B–D); die übrigen 25% der Regenerate wiederholten annähernd die Normalentwicklung der Flügelimaginalscheibe (Abb. 1, A). Dementsprechend stülpt sich zu Beginn des Neubildungsvorganges in *Gruppe A* ein Hautsäckchen über bzw. unter der Wundstelle nach innen in die Leibeshöhle ein; dieses wächst sodann ventrad (seltener dorsad) aus, wobei seine beiden Wände eng aneinanderliegen (Abb. $1/a_1$); schliesslich verdickt sich die innere Wand und stülpt sich an ihrem unteren Ende von ventral nach dorsal um (a_2/a_3). Darauf wächst diese umgestülpte Zellregion ventrad zum präsumptiven Flügelblatt aus (Abb. 2a, pr. Flb). Nach dorsal auswachsende Flügelsäckchen stagnierten jedoch. Regenerate der *Gruppe A* fanden sich bei Raupen von *Anth. p.*, *Saturnia pyri* (*Sat. p.*) und *Smerinthus ocellata* (*Sm. o.*).

Bei den Regeneraten der *Gruppe B* hingegen (30% der R. von *Anth. p.*) entsteht die erste Anlagebildung, ähnlich wie bei Dipteren[2], in einer Hypodermissenke näher an der Körperoberfläche (Abb. 1, B/b_1). Ihr Zellboden, der sich verdickt und aufwölbt (Abb. $1/b_2$, übernimmt sodann mittels einer umgestülpten Zellregion an seinem unteren Ende wieder die präsumptive Flügelblattbildung (b_3). Regenerate der Gruppe B entstanden ausser bei Raupen von *Sat. p.* und *Sphinx ligustri* (*Sph. l.*).

Bei den Regeneraten der *Gruppe C* (30% der R. von *Anth. p.*) rückt schliesslich die Anlagebildung direkt zur Hypodermis vor. Diese wird hier, da die Bildung einer Hauteinstülpung entfällt (c_1), erst nachträglich im Zuge der präsumptiven Flügelblattbildung unter die Haut zurückgezogen (c_2 und c_3). Dieser primitivere Bildungsmodus der Flügelimaginalscheibe entspricht ihrer Normalentwicklung bei Neuropteren[2] sowie auch manchen Ko-

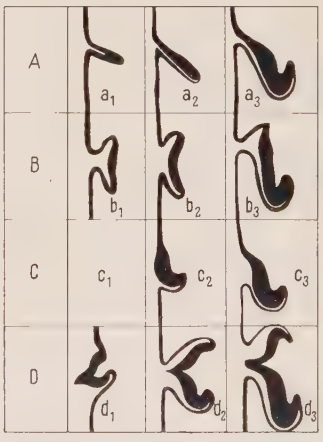


Abb. 1. Regenerationsgruppen der Flügelimaginalscheibe (schematisch)

[1] L. v. Ubisch, Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Organ *31*, 637 (1911).
[2] H. Weber, *Grundriss der Insektenkunde* (1954), p. 144.

Abkürzungsschlüssel

Fltr = primäre Flügeltracheen;
Kn = knospenförmiges Rudiment des Anfangsstadiums;
pr. Flb = präsumptives Flügelblatt;
Ps = Peripodialsack.

Abb. 2

a) Normale (linke hintere) Flügelimaginalscheibe im 5. Raupenstadium (*Antheraea pernyi*). × 110.
b) Regenerat der Gruppe D, im 5. Raupenstadium; 40 Tage nach der Ablösung der (rechten hinteren) Flügelimaginalscheibe von der Hypodermis, im 3. Raupenstadium (*Antheraea pernyi*). × 110. Mikrofoto

leopteren und auch Lepidopteren. (Regenerate dieser Art entstanden auch bei Raupen von *Sat. p.*).

Die Neubildungen der Gruppen *A–C* erreichten jedoch nur in den Fällen die Grösse normaler Flügelimaginalscheiben, in denen sich diese unter dem Einfluss einer im 3. Stadium von der Hypodermis in die Leibeshöhle abgelösten Flügelimaginalscheibe entwickelt hatten. Unter diesem Einfluss aber hatten die meisten derjenigen Regenerate der *Gruppe D* (15% der R. bei *Anth. p.*) gestanden, welche im 5. Stadium so gross wie normale Flügelimaginalscheiben geworden waren (vgl. hierzu Abb. 2a mit 2b). Der ausserordentlich atypisch verlaufende Regenerationsvorgang ist in diesen Fällen jedoch keiner normalen Imaginalscheibenbildung mehr vergleichbar; an Stelle einer Hauteinstülpung entsteht hier nämlich eine knospenförmig über die Hypodermis emporragende Hautausstülpung (vgl. a_1/b_1 mit d_1); diese sinkt an ihrer Basis in die Leibeshöhle ein und stülpt sich an ihrem dorsalen und ventralen Ende um (d_2); aus der ventralen Umstülpung entwickelt sich das präsumptive Flügelblatt (d_3). Demselben sitzt aber stets ein mehr oder weniger grosses Rudiment des knospenförmigen Anfangsstadiums auf (Abb. 2b, Kn). Eine in Richtung von a_1 nach d_1 vorübergehend auftauchende imaginipetale Entwicklungstendenz regenerativer Anfangsstadien bleibt somit nur in Gruppe D bis zum Vorpuppenstadium erkennbar, während die Bildungsunterschiede zwischen den Regeneratgruppen A–C zusehends verschwinden.

78% der im 2. Stadium, 80% der im 3. Stadium und 90% der im 4. Stadium operierten Raupen zeigten im 5. Stadium eine beginnende Flügelblattbildung ihrer Regenerate. Die Regenerationspotenz ist daher im 4. Stadium am stärksten; dies ist aber das Stadium, in dem in der Normalentwicklung die Bildung des präsumptiven Flügelblattes beginnt.

Marga Lemppenau

Zoologisches Institut der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 8. Februar 1960.

Summary

By reason of their different development out of the hypodermis, the regenerates of the imaginal wing discs may be divided in 4 groups. Within group A they show the normal imaginal wing discs development, in group B this process is modified and in group C they show a more primitive type of imaginal wing disc development. An 'imaginipetal' tendency of the initial development is manifested in group C and D.

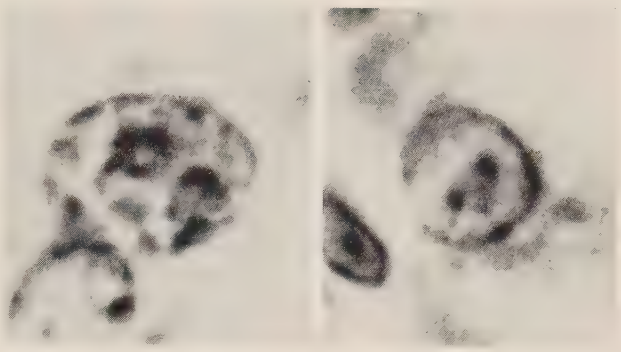
Über die Ausschleusung nukleolärer Substanz im Milchdrüsenepithel der weissen Maus

Für die Wechselwirkung zwischen Kern und Cytoplasma und die Aufrechterhaltung der Zellfunktion kommt dem Nukleolus eine besondere Bedeutung zu: Die in seinem Innern deponierten basischen Proteine und Ribonukleinsäuren gelangen nach dem Abstrom zur Kernmembran ins Cytoplasma, wo sie für die Synthese von Eiweissen eine weitere Verwendung finden. Zweifellos bestehen vor allem bei Zellen mit periodisch wechselnden Ruhe- und Aktivitätsphasen enge Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der Extrusion und dem jeweiligen Funktionszustand der Zelle, so zum Beispiel bei Drüsen der Sekretbereitung. Neben einer Vielzahl anderer sekre-

torisch tätiger Zellen sind diese Vorgänge in ihrem Ablauf sehr eingehend an Leber- und Pankreaszellen[1,2], sowie neuerdings auch an der Kropfdrüse der Taube beobachtet worden[3]. So zeigen beispielsweise Untersuchungen am Interrenalorgan der Selachier[4] sowie am Pankreas der Maus[2], dass Phasen erhöhter physiologischer bzw. hormoneller Aktivität mit entsprechend lebhaften Extrusionsvorgängen parallel verlaufen. Eine direkte Beteiligung der ausgetretenen Substanz am Aufbau des Sekretes ist in vielen Fällen nachgewiesen[5]. Die bisher vorliegenden Untersuchungen an der Milchdrüse über den Sekretionszyklus beschränken sich auf die im Cytoplasma ablaufenden Vorgänge[6].

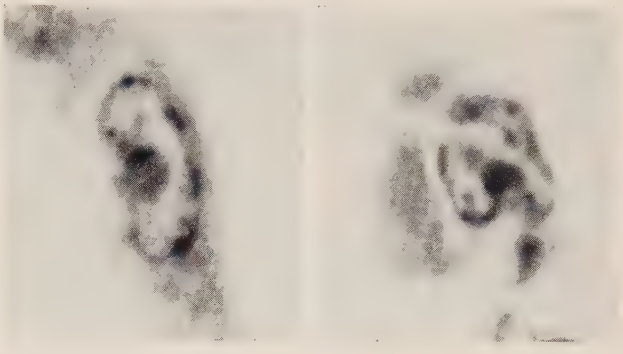
Um zu prüfen, ob und in welcher Form eine Beteiligung des Kernes an der Sekretion vorliegt, wurde Milchdrüsengewebe der Maus nach unterschiedlicher Laktationsdauer in Carnoy fixiert, und die 2–4 μ dicken Schnitte nach der üblichen Vorbehandlung mit Gallocyanin-Chromalaun bzw. Eisenhämatoxylin gefärbt. Die Auswertung ergab folgende Befunde:

Die Zellkerne des laktierenden Milchdrüsenepithels sind allgemein charakterisiert durch ihre rundlich-ovale Form mit einer klar umschriebenen und dicht mit Chromatin belegten Kernmembran. Im Gegensatz zu den Epithelkernen der untätigen Milchdrüse erscheint der Kernraum blasig erweitert und nur von einem lockeren Chromatingerüst durchzogen. Im Innern der Kerne tritt der homogen erscheinende Nukleolus hervor. Auch er zeigt im Vergleich zum ruhenden Epithel eine starke Erweiterung, die als Ausdruck einer durch die Sekretion bedingten Leistungssteigerung gewertet werden kann (Fig. 1). Unmittelbar um den Nukleolus gruppieren sich die Randkörper («nucleolus associated chromatin») in regelloser Anzahl, Form und Grösse. Wegen ihres starken DNS-Gehaltes heben sie sich durch ihre intensive Färbbarkeit deutlich vom Nukleolus ab. Mit fortschreitender Laktation finden sich neben Zellkernen mit nur einem Nukleolus auch solche mit 2 und 3 Kernkörperchen, deren Lokalisation im Kern offenbar keiner bestimmten Regel unterliegt. Häufig lassen sich Kernformen beobachten, bei denen sich der Nukleolus in breiter Fläche unmittelbar an die Kernmembran anlagert, wobei die heterochromatischen Randkörper mit der Kernmembran zu verschmelzen scheinen. Kern und Nukleolus werden in diesem Stadium noch von einer kontinuierlichen Membran gegen das Cytoplasma abgegrenzt. Im weiteren Verlauf schwindet nun die im Bereich des randständigen Nukleolus gelegene Kernmembran: Ein anfänglich kleiner Porus erweitert sich zu einer breiten Öffnung, so dass an dieser Stelle die ursprünglich geschlossene rundliche Kontur der Kernmembran unterbrochen wird. Dadurch gelangt die Nukleolarsubstanz in unmittelbaren Kontakt mit dem Cytoplasma, ohne dass jedoch eine direkte Kommunikation zwischen dem Kerninnenraum und dem Cytoplasma besteht («Schleusenmechanismus» nach Berg[7]). Im histologischen Bild lässt sich die Hauptmasse des Nukleolus mit seiner ins Plasma ausströmenden Substanz als homogen gefärbter Komplex nachweisen (Fig. 2a). Im Verlauf des Abstroms der Nukleolarsubstanz bleibt an der ursprünglichen Stelle des Nukleolus vorübergehend eine mehr oder weniger tiefe Kernbucht zurück, deren Wand zumindest teilweise von den Randkörpern gebildet ist. Innerhalb der Kernbucht lassen sich – je nach dem Fortschreiten der nukleolären Ausschleusung – unterschiedlich intensiv färbbare RNS-haltige Areale nachweisen (Fig. 2b). Über das weitere Schicksal der Nukleolarsubstanz kann auf Grund der bisherigen Befunde noch nichts ausgesagt werden.



a b

Fig. 1. Zellkerne aus dem laktierenden Milchdrüsenepithel. Gallocyanin-Chromalaun 3200:1.
a) mit einem stark erweiterten Nukleolus und 2 Randkörpern; b) mit 2 Nukleolen und mehreren Randkörpern.



a b

Fig. 2. a) Randständiger Nukleolus mit austretender Nukleolarsubstanz. b) Kernbucht mit Nukleolus und Nukleolarextrusion. Beide Gallocyanin-Chromalaun 3200:1.

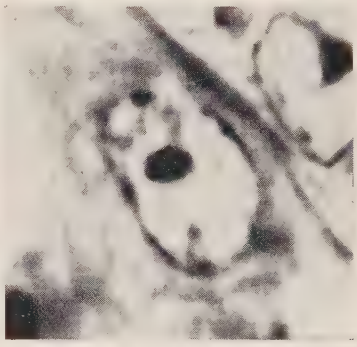


Fig. 3. Zentraler Nukleolus mit Leitbahn im Stadium der Substanzemission. Eisenhämatoxylin 3200:1.

[1] H. W. Altmann, Z. Naturf. *4b* 138 (1949).
[2] H. W. Altmann, Z. Krebsf. *58*, 632 (1952).
[3] W. Weber, in Vorbereitung.
[4] P. Dittus, Z. wiss. Zool. *A154*, 140 (1941).
[5] P. Huber, Vjschr. naturf. Ges. Zürich *90*, 1 (1945).
[6] W. Bargmann und A. Knoop, Z. Zellf. *49*, 344 (1958).
[7] W. Berg, Z. mikr.-anat. Forsch. *28*, 565 (1932).

In einer modifizierten Form der Ausschleusung, die weniger häufig beobachtet wurde, bildet die Substanz der Randkörper einen dünnen Kanal zwischen Nukleolus und Kernmembran aus. Dieser Kanal, der sich offenbar mit einem feinen Porus gegen das Cytoplasma hin öffnet, dient als «Leitbahn» für den langsamen, aber kontinuierlichen Abstrom von Nukleolarmaterial (Fig. 3).

Mit dem vorliegenden Befund gewinnt die Funktion des Kernes bei der Sekretion der Milchdrüse einen neuen, bisher unberücksichtigt gebliebenen Aspekt. Entsprechende Untersuchungen der Frage nach einem eventuellen Leistungsrhythmus der Nukleolen und einer Beteiligung der Nukleolarsubstanz an der Sekretbereitung sind im Gange.

W. Weber und K. Kriesten

Zoologisches Institut der Universität Köln (Deutschland) 15. September 1960.

Summary

Mammary glands of the white mouse in different stages of lactation were fixed in Carnoy's fluid and the sections stained with Gallocyanin-chromalum für microscopic observation. After dislocation of the nucleolus to the nuclear membrane or the formation of a heterochromatic pathway between nucleolus and nuclear membrane the extrusion of nucleolar substance into the cytoplasm was observed.

The Osmotic Fragility of Thrombocytes of Laboratory Animals

The osmotic fragility test of human red blood cells is well known and variations from the normal occur in different diseases[1]. The osmotic fragility of human blood platelets has been recently investigated[2,3] and variations from the normal have been found in many hemorrhagic disorders[4]. Whereas the osmotic fragility test of erythrocytes is based upon the release of hemoglobin from the cells into different hypotonic NaCl solutions, the osmotic fragility of thrombocytes is measured by the morphological changes which the cells undergo in different hypotonic NaCl solutions, as well as by the release of the enzyme pyrophosphatase into these solutions.

The present communication deals with the study of the osmotic fragility of thrombocytes of different laboratory animals.

Materials and Methods. The preparation of the thrombocyte suspensions from animal's blood and the performance of the osmotic fragility test were carried out according to the method described in studies on the osmotic fragility of human thrombocytes[4].

Blood from human donors was drawn by cubital vein puncture into a siliconized syringe containing the anticoagulant solution[4]. The blood from rabbits, guinea pigs, and rats was obtained by cardiac puncture into siliconized syringes, while blood from the sheep, obtained by puncture of the jugular vein was directly let into siliconized test tubes, containing anticoagulant solution. Blood from mice was obtained by first opening the thorax of anesthesized animals and then by cardiac punctures, into a small syringe containing the anticoagulant solution.

Experimental and Results. The blood of five guinea pigs, 300–500 g each, fifteen rabbits 2–3 kg each, five rats, 120 g each, five mice, about 20 g each and three sheep, 20–30 kg each, was examined. The results are summarized in the Tables I–III. For the sake of comparison the osmo-

Tab. I. Percentage of thrombocytes with a sword-like process in various hypotonic NaCl solutions

	Concentration of NaCl solution						Distilled Water
	0.85%	0.44%	0.34%	0.30%	0.24%	0.1%	
Man	0	5	71	80	50	0	0
Guinea Pig	0	1	12	44	21	0	0
Rat	0	1	2	1	0	0	0
Rabbit	0	0–1	0	0	0	0	0
Mouse	0	0	0	0	0	0	0
Sheep	0	0	0	0	0	0	0

Tab. II. Percentage of thrombocyte ghosts in various hypotonic NaCl solutions

	Concentration of NaCl solution						Distilled Water
	0.85%	0.44%	0.34%	0.30%	0.24%	0.1%	
Man	0.3	4.3	12.4	20	50	100	100
Guinea Pig	1	13	30	49	78	100	100
Rat	1	25	68	81	93	100	100
Rabbit	2	30	70	97	97	100	100
Mouse	5	81	97	100	100	100	100
Sheep	6	99	100	100	100	100	100

Tab. III. Percentage of pyrophosphatase released in various hypotonic NaCl solutions

	Concentration of NaCl solution					
	0.85%	0.44%	0.34%	0.30%	0.24%	0.1%
Man	0	2	8	12	25	100
Guinea Pig	0	5	7	12	23	100
Rat	0	7	31	49	83	100
Rabbit	0	36	79	89	92	100
Mouse	0	37	58	78	92	100
Sheep	0	60	84	87	95	100

Tab. IV. Range of hemolysis of the erythrocytes in hypotonic NaCl solutions

	Beginning of hemolysis at NaCl concentration of	Complete hemolysis at NaCl concentration of
Man	0.44%	0.32%
Guinea Pig	0·46%	0.34%
Rat	0·48%	0.38%
Rabbit	0.54%	0.44%
Mouse	0.54%	0.46%
Sheep	0.6 %	0.48%

[1] M. M. Wintrobe, *Clinical Hematology*, Fourth Ed. (Lea and Febiger, Philadelphia 1956).

[2] J. Gurevitch and D. Nelken, Blood *11*, 924 (1956).

[3] J. Gurevitch, D. Nelken, and D. Danon, Blood *13*, 773 (1958).

[4] D. Nelken, N. Gilboa-Garber, and J. Gurevitch, J. Lab. clin. Med. *56*, 120 (1960).

tic fragility of the erythrocytes of the animals was also examined. The values for the osmotic fragility of thrombocytes in man (Tables I–III) are taken from previous studies[4].

Comment. From the first 3 Tables it may be seen that the osmotic fragility of thrombocytes of the different species varies considerably. Table IV, which gives the results of the osmotic fragility of erythrocytes, indicates similar variations.

Comparison of the figures in the different Tables shows that the osmotic fragility of erythrocytes and thrombocytes is very similar in the same species. The most resistant erythrocytes and thrombocytes were found in man, followed by guinea pig, rat, rabbit, and last by mice and sheep. It is of interest to note that, in the case of resistant thrombocytes like those of man and guinea pig, an intermediate form between normal platelets and platelet ghosts was encountered, namely platelets with sword-like process. In man, where the thrombocytes are most resistant osmotically, the percentage of thrombocytes with a sword-like protrusion in a NaCl solution of 0.30% was 80%, and in the guinea pig only 44%.

The thrombocytes with increased fragility obtained from the other animals, however, showed a direct transition from normal thrombocytes to thrombocyte ghosts, and practically no cells with sword-like processes were encountered.

N. Gilboa-Garber, D. Nelken, and J. Gurevitch

Department of Clinical Microbiology, Hebrew University-Hadassah Medical School, Jerusalem (Israel), April 1, 1960.

Zusammenfassung

Die osmotische Resistenz von Thrombozyten fünf verschiedener Tierarten wurde untersucht und mit der osmotischen Resistenz menschlicher Thrombozyten verglichen. Ein Zusammenhang zwischen der osmotischen Resistenz der Thrombozyten und Erythrozyten der gleichen Tierart konnte gezeigt werden.

Influence of Glutathione on Serum Cholesterol in Rabbits[1]

An increase of intravital oxidation processes could be expected to oxidize cholesterol or its precursors and thus decrease the level of cholesterol in the blood and other tissues. An investigation into whether or not oxidized cholesterol is less atherogenic to animals and whether enhancing *in vivo* oxidation processes decrease the level of cholesterol in the blood of humans and animals, may contribute to the elucidation of these problems. Indeed, Altschul *et al.* could show that

(a) feeding of cholesterol oxidized in various ways prior to giving it to rabbits, produces little or no atherosclerosis[2];

(b) increasing O_2 inhalation tends to decrease serum cholesterol in humans[3];

(c) treating rabbits with pure cholesterol for 3 months and exposing them to increased O_2 tension 3 × weekly, markedly inhibits atherogenesis[4];

(d) ultraviolet irradiation of humans decreases their serum cholesterol[5];

(e) repeated ultraviolet irradiation of rabbits given during the experimental period cholesterol, inhibits atherogenesis[6].

These observations led to the testing of large doses of nicotinic acid which is said to enhance oxygenation of blood and to augment DPN and TPN.

Thus it was found that

(f) nicotinic acid in large oral or parenteral doses lowers serum cholesterol in humans and animals[7] and inhibits atherogenesis in rabbits[8]. The clinical application of this procedure is now widely accepted.

On the other hand, injections of DPN, TPN, catalase, and peroxydase have so far shown no influence on serum cholesterol in rabbits.

Continuing the investigation of substances which may stimulate the activity of respiratory enzymes, Altschul found that

(g) injections of cytochrome C and of hematoporphyrin lower serum cholesterol in rabbits[9].

Recently we have examined the influence on serum cholesterol in rabbits of reduced and oxidized glutathione and of its constituents glycine and cysteine (as DL-cysteine hydrochloride) with the following results.

Methods. Adult male and female rabbits were used. Blood was taken from an ear vein in the morning and the substance to be tested was injected or given in capsule form immediately afterwards. 24, and in some cases 48 h later, blood was again taken. The cholesterol was determined by Schönheimer-Sperry's method as modified by MacArthur. Reduced glutathione was injected intramuscularly in doses of 0.05 g in 16 rabbits, in doses of 0.1 g in 22 rabbits; subcutaneously in doses of 0.1 g in 6 rabbits. It was also given in single capsules of 0.1 g to 6 rabbits and in single capsules of 0.05 g to 6 other rabbits. Oxidized glutathione in doses of 0.1 g was injected intramuscularly in 18 rabbits. DL-cysteine hydrochloride and glycine were each injected intramuscularly into 12 rabbits in doses of 0.1 g. Glycine was also given to 16 rabbits subcutaneously in doses of 0.1 g.

Results. Oxidized glutathione had no significant influence on serum cholesterol by intramuscular or oral administration. Neither had intramuscular injections of DL-cysteine or glycine. Subcutaneous injections of 0.1 g glycine were followed by an average increase in serum cholesterol of 11.9%, but the changes were not regular enough to be significant. Reduced glutathione in capsules of 0.1 g had no effect and neither had intramuscular injections of 0.025 g. Quantities of 0.05 g intramuscularly increased the serum cholesterol after 24 h by 6.6%, but the results were not statistically significant. However, doses of 0.1 g of reduced glutathione, injected intramuscularly, increased serum cholesterol after 24 h to a highly significant degree (see Table). In 19 cases the serum cholesterol was also determined 48 h after the injection of 0.05 g and 0.1 g of reduced glutathione. In 8 of these cases the increase of serum cholesterol surpassed the 24 h increase, in 10 cases the cholesterol values were lower than those after 24 h and in one case the value was unchanged.

[1] This investigation was supported by a research grant H-4568 from the National Heart Institute, Public Health Service (U.S.A.).

[2] R. Altschul, *Selected Studies on Arteriosclerosis* (Ch. C. Thomas, Springfield, Ill. 1950).

[3] R. Altschul and I. H. Herman, Arch. Biochem. Biophys. *51*, 308 (1954).

[4] R. Altschul, Z. Kreislaufforsch. *45*, 129 (1955).

[5] R. Altschul, Geriatrics *10*, 208 (1955).

[6] R. Altschul, New Engl. J. Med. *249*, 96 (1953).

[7] R. Altschul, A. Hoffer, and J. D. Stephen, Arch. Biochem. Biophys. *54*, 558 (1955).

[8] R. Altschul, Z. Kreislaufforsch. *45*, 573 (1956).

[9] R. Altschul, Z. Kreislaufforsch. *48*, 844 (1959).

[10] R. H. Levy and G. Popják, Biochem. J. *75*, 417 (1960).

Influence of glutathione 0.1 g (i. m.) on serum cholesterol in rabbits

Rabbit No.	Cholesterol (mg%) before injection	Cholesterol (mg%) 24 h after injection	Change %
1–27	26	34	+30.8
2–29	71	79	+11.3
3–9	18	22	+22.2
4–175	134	158	+17.9
5–8	107	138	+29.0
6–129	35	44	+25.7
7–135	48	49	+ 2.1
8–23	116	135	+16.4
9–51	106	105	− .94
10–88	73	82	+12.3
11–50	65	92	+41.5
12–173	56	54	− 3.6
13–87	39	50	+28.2
14–172	44	63	+43.2
15–45	63	69	+ 9.5
16–178	54	77	+42.6
17–151	42	70	+66.7
18–37	33	33	0
19–1	51	65	+27.5
20–101	106	106	0
21–38	50	67	+34.0
22–150	54	69	+27.8
	Average 63.2	Average 75.5	Mean +21.99%
			S. D. ±17.30
			$t =$ 5.83
			$P <$ 0.001

With regard to the mode of action of reduced glutathione in raising serum cholesterol in rabbits, it seems futile at the present time to attempt an explanation in view of the scanty knowledge about the function of this substance. However it deserves mention that according to Levy and Popják[10] cysteine and glutathione activate mevalonic kinase which plays a role in converting mevalonate into squalene, both of which are precursors of cholesterol.

R. Altschul and R. Moroz

Laboratory of Gerontology, Department of Anatomy, University of Saskatchewan, Saskatoon (Canada), August 24, 1960.

Zusammenfassung

In Kaninchen erfolgt auf intramuskuläre Injektionen von 0.1 g reduziertem Glutathion nach 24 h ein hoch signifikanter Anstieg des Serumcholesterins. Kleinere Dosen, oder orale Verabreichung von 0.1 g, haben keine derartige Wirkung.

Oxydiertes Glutathion, dl-Cystein und Glykokoll zeigen bei Kaninchen keinen eindeutigen und unmittelbaren Einfluss auf Serumcholesterin.

Multiple Effects of Oestrone and Testosterone Propionate in Combination: Simultaneous Effects on Vaginal Keratinization and Uterine Growth

For some years androgens of various types have been known to inhibit the vaginal effects of oestrogens[1]. The recent demonstration that testosterone propionate may augment the action of the important natural oestrogens in stimulating uterine growth[2] suggested the likelihood that the androgen in a single oestrogen-androgen combination might both augment and inhibit the oestrogen simultaneously at different target organs. This could be observed in the same animal. Such a study, employing combinations of oestrone and oestriol, had been suggestive, but not conclusive[1]. The following experiment was designed to determine whether in combination with oestrone, testosterone propionate would appear as a synergist and antagonist respectively at the uterus and vagina of the same animal.

The experimental approach has been described previously[2]. In short, 30-day old Sprague-Dawley rats were spayed and rested 10 days to insure regression of the uterus. Then injections were given daily for the next three days, and the animals were sacrificed 24 h after the final injection. At autopsy the uterus was removed, cleaned of adherent tissues, scored and blotted to remove contained fluids, and weighed wet on a torsion balance. At the same time the vagina was dissected out, fixed, sectioned at 7 μ, stained with hematoxylin and eosin, and studied microscopically. Four groups of 14 rats each were employed. One group received solvent injections, 0.1 ml of corn oil; the second group was injected with 1.0 μg of oestrone each day; the third group, 500 μg of testoterone propionate daily; and the fourth, 1.0 μg of oestrone and 500 μg of testosterone propionate in single daily injections of 0.1 ml of corn oil. (Tab.)

The uteri of the oil-treated animals were atrophic, as was to be expected in spayed animals, but both the oestrone and testosterone propionate separately produced considerable uterine growth. The addition of the androgen to the oestrogen stimulated an additional increment of uterine growth. Thus this test satisfactorily repeated earlier studies demonstrating that oestrone-induced uterine growth may be augmented by testosterone propionate.

Keratinization of the vaginal epithelium, on the other hand, was inhibited by the androgen (Table). None of the

The effects of 1.0 μg of oestrone and 500 μg of testosterone propionate administered daily for three days, alone and in combination, on the uterine growth and vaginal histology of spayed rats

	N	Uterine Weight[a]	Vaginal Indices	
			Keratinization	Mucification
Oil only	14	*27.9*	0/14	0/14
Testosterone propionate	14	*65.2*	0/14	3/14
Oestrone	14	*83.2*	9/14	0/14
Oestrone + TP	14	124.5	0/14[b]	14/14[c]

[a] Uterine weights for groups designated by italic ciphers differ significantly with $P < 0.01$, by Wilcoxon Rank Sum Test[3].

[b] Significantly different from oestrone-treated group. Chi-Square = 10.48, $P < 0.01$.

[b] Significantly different from testosterone propionate-treated group. Chi-Square = 14.97, $P < 0.01$.

[1] R. A. Edgren, Ann. N. Y. Acad. Sci. *83*, 160 (1959); Acta endocrinol. *25*, 365 (1957).

[2] R. A. Edgren, D. W. Calhoun, and T. W. Harris, Acta endocrinol. *34*, 213 (1960).

[3] F. Wilcoxon, Biom. Bull. *1*, 80 (1945).

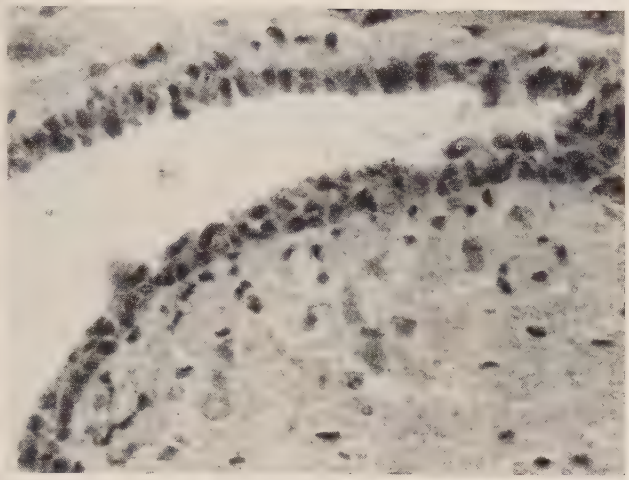


Fig. 1. Vaginal epithelium of 44-day old, oil-treated, spayed female rat.

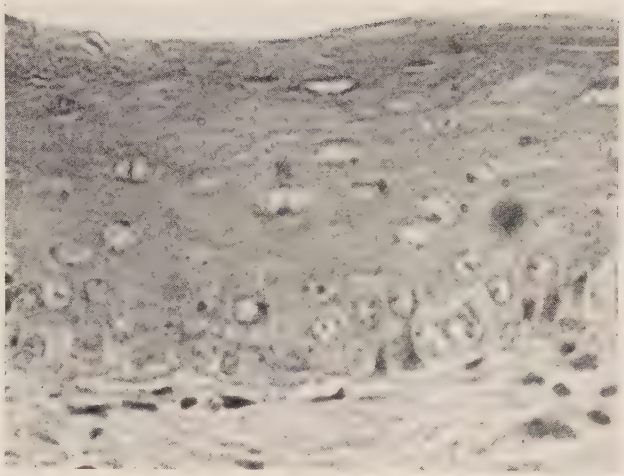


Fig. 3. Keratinization of vaginal epithelium of 44-day old rat. Response induced by three daily injections of 1.0 μg of oestrone.

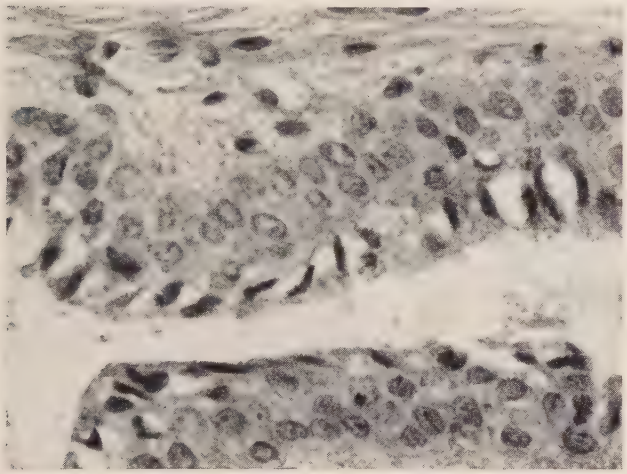


Fig. 2. Vaginal epithelium of 44-day old female rat treated with 500 μg of testosterone propionate daily for three days.

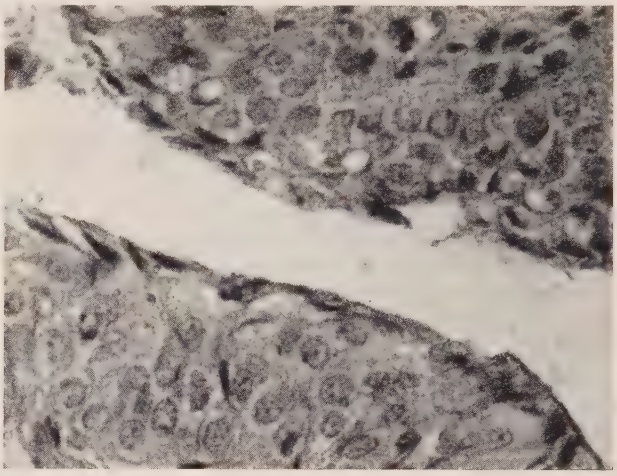


Fig. 4. Vaginal epithelium of 44-day old rat that had been treated daily for 3 days with 1.0 μg of oestrone and 500 μg of testosterone propionate.

rats in either the oil- or testosterone-treated groups showed any keratinization (Fig. 1 and 2), whereas 9 of 14 oestrone-treated rats showed the development of a thick sheath of keratinized cells lining the vaginal lumen (Fig. 3). No such sheath was present in animals that received both hormones (Fig. 4). Although thickness of the epithelium is a largely subjective measure, oestrone-induced growth of the epithelium also appeared to be inhibited by testosterone propionate. The atrophic vaginae from oil-treated rats had epithelia that were between 2 and 4 cells in thickness. Testosterone propionate stimulated some minor proliferation and occasional vaginae had as many as 6 layers of cells. Oestrone-treated rats had 8–10, or more, cell layers, whereas the oestrone-testosterone group had only 4–8.

Mucification of the vaginal epithelium is, typically, an androgenic or progestational response. Testosterone propionate produced marked mucification in only 3 of the 14 rats in that group, whereas oestrone-alone produced none. Surprisingly all rats in the oestrone-testosterone group showed marked mucification of the vaginal epithelium.

Thus the action of oestrone in stimulating keratinization of the vaginal epithelium was inhibited by testosterone propionate, while at the same time the uterine growth effects of the oestrogen were augmented. Results of separate experiments had suggested for some time the complex potentialities of oestrogen-androgen mixtures that are here demonstrated within a single organism. The specificity of response was further emphasized by differences of two end points in the same organ, keratinization and mucification of the vagina.

The moral, if we may be permitted to reiterate what should perhaps have been obvious from the start, is that the spectrum of biological effects of oestrogen-androgen combinations cannot safely be predicted by generalizing from studies of one or a few target organs.

R. A. Edgren[4] and D. W. Calhoun

Division of Biological Research, G. D. Searle and Company, Chicago (Illinois), August 4, 1960.

[4] Present Address: Research and Development Divisions, Wyeth Laboratories, Philadelphia (Pennsylvania).

Zusammenfassung

Vier Gruppen ovariektomierter Ratten erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Maisöl injiziert: 1,0 µg Oestron, 500 µg Testosteronpropionat (TP), Oestron + TP oder das Vehikel allein. 1 Tag nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet und Vagina und Uterus untersucht:

Die durch Oestron verursachte Verhornung des Vaginalepithels wurde durch Zusatz von TP gehemmt, während das durch Oestron stimulierte Wachstum des Uterus durch TP-Zusatz noch weiter gefördert wurde. Umgekehrt wurde die durch TP bewirkte Mucifikation des Vaginalepithels durch Zusatz von Oestron ebenfalls gefördert.

Je nach Organspezifität besteht also zwischen den Wirkungen von Testosteronpropionat und Oestron ein Synergismus oder ein Antagonismus.

Das Reserpin bei experimenteller Thyreotoxikose: Seine Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes

Einige bisherige experimentelle Befunde für eine schilddrüsenhemmende Wirkung des Reserpins seien kurz vorangestellt: a) Verhütung und Herabsetzung des gesteigerten Sauerstoffverbrauches bei Tieren mit Hyperthyreose[1, 2]; b) Hemmung der Bindung organischer Verbindungen von I^{131} *in vitro*[3].

Im Widerspruch zu diesen Feststellungen hat Ershoff[4] kürzlich hervorgehoben, dass die gleichzeitige Zufuhr von trockener Schilddrüsensubstanz und Reserpin-Substanzen – welche einzeln verabreicht nicht tödlich wirken – bei Versuchstieren einen raschen Tod herbeiführen können. Bekanntlich wird der Tod entsprechend schilddrüsenhormonbehandelter Tiere hauptsächlich auf eine Herzschädigung zurückgeführt. Dafür scheint eine wichtige biochemische Grundlage die starke Einschränkung des zur Verfügung stehenden Adenosintriphosphats[5,6] zu sein. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob und wie Reserpin die Einwirkung der Schilddrüse auf den Adenosinnucleotidgehalt des Herzmuskels beeinflusst.

Die Untersuchungen wurden an jungen Ratten (Körpergewicht 50–60 g) unseres Tierbestandes (ursprünglich Wistar) vorgenommen. Alle Versuchstiere erhielten: Casein 21%, Maisöl 8%, Vitamine in Milchzucker 5%, Salzmischung IV 4%, Cellu-Flour 3%, Sucrose 59%. Sie wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Drei Gruppen erhielten: Zusatz von Reserpin 5 mg/100 g (Diät R.); Zusatz von Schilddrüsentrockenpulver 0,4% (Diät T.); Zusatz beider Substanzen in derselben Konzentration (Diät R. + T.). Die 4. Gruppe (Kontrollen) erhielt die Normalität (Diät N.).

Nach 4 Wochen wurden die überlebenden Tiere dekapitiert. Das Herz wurde aseptisch entnommen, gewogen und auf den Adenosinnucleotidgehalt (ATP, ADP, AMP) durch Bestimmung des P (Methode von Le Page[7]) quantitativ geprüft (siehe Tabelle).

Es wurde festgestellt, dass Reserpin in den bei den Versuchen angewandten Dosen keinerlei Wirkung auf die körperliche Entwicklung der Tiere hat. (Eine geringe Herabsetzung des Gesamtgehaltes an Adenosinnucleotiden ist unbedeutend.) Die Schilddrüsensubstanz hingegen hemmt, wie vorausgesehen, die körperliche Entwicklung der Ratten und verursacht einen starken Abfall der Nucleotidkonzentrationen in den Geweben, der für das ATP (– 62,4%) und das ADP (– 53,8%) stärker, für das AMP (– 38%) schwächer ist.

Wird Schilddrüsensubstanz zusammen mit Reserpin verabreicht, so kommt es zu einer weiteren Verminderung des Körperwachstums und gleichzeitig zu einer erheblich erhöhten Mortalität (75% der Versuchstiere); die Gewebskonzentrationen des ATP, ADP und AMP bei den überlebenden Tieren sind, verglichen mit jenen der mit Schilddrüse allein behandelten Tiere, weiter herabgesetzt, wobei sie wahrscheinlich die verträglichen Grenzwerte erreichen.

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass das Reserpin an sich nicht fähig ist, in den benützten Mengen die Nucleotidkonzentration im Herzmuskel zu verändern, und nur zu wirken vermag, wenn der Stoffwechsel dieser Substanzen durch einen Schilddrüsenhormonüberschuss bereits gestört ist. Tatsächlich scheint das Reserpin, das *in vitro* ein wirksamer Faktor der Dissoziation der oxydativen Phosphorylierungsprozesse ist[8], *in vivo* nicht ebenso stark wirksam zu sein, da Dosen von 5 mg/kg keine nennenswerte Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes[9] entfalten, welche bekanntlich für die oxydative Phosphorylierung von grosser Bedeutung sind.

Wirkung des Reserpins auf Mortalität, körperliche Entwicklung und auf die Herz-Adenosinnucleotide von an Thyreotoxikose erkrankten Ratten (Mittelwerte ± S. F.)

Diät	Zahl der Tiere[a]	Körpergewicht (g)	P_{ATP}	P_{ADP}	P_{AMP}	P_{APP}
			(µg/g frischer Gewebe)			
N.	12/12	157.2 ± 8.8	161.4 ± 7.2	66.3 ± 3.4	71.4 ± 2.8	288.1
R.	12/12	151.6 ± 12.3	146.9 ± 8.5	41.8 ± 2.2	68.0 ± 3.1	256.7
T.	10/12	64.9 ± 4.5	59.7 ± 3.8	25.6 ± 1.9	44.3 ± 2.2	129.6
R. + T.	5/20	38.5 ± 2.6	35.1 ± 2.1	13.2 ± 0.8	24.9 ± 1.7	73.2

[a] überlebend/behandelt.

[1] H. J. Kuschke und H. Gruner, Klin. Wschr. *32*, 563 (1954).
[2] E. A. de Felice, T. C. Smith und E. H. Dearborn, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. *94*, 171 (1957).
[3] S. W. Mayer, F. H. Kelly und M. E. Morton, J. Pharmacol. exp. Therap. *117*, 197 (1956).
[4] B. H. Ershoff, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. *99*, 189 (1959).
[5] E. Mascitelli-Coriandoli und R. Boldrini, Nature *179*, 1196 (1957).
[6] L. Angelucci, R. Boldrini und E. Mascitelli-Coriandoli, Nature *181*, 419 (1958).
[7] G. A. Le Page, *Manometric Methods and Tissue Metabolism* (Burgess, Minneapolis 1949).
[8] L. J. Abood und K. L. Romanchek, Ann. N. Y. Acad. Sci. *66*, 812 (1957).
[9] S. M. Kirkepar und J. J. Lewis, Brit. J. Pharmacol. *14*, 40 (1959).

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit denjenigen von ERSHOFF[4] bezüglich der Toxizität der Verbindung Schilddrüse/Reserpin überein und bestätigen, dass diese Wirkung durch verstärkte Herzschädigung infolge einer grösseren Verringerung der Adenosinnucleotide des Herzgewebes eintritt.

E. MASCITELLI-CORIANDOLI

Forschungslaboratorium der Farmavigor S.p.A., Sesto S. Giovanni (Mailand), 19. Juli 1960.

Riassunto

L'aggiunta di reserpina ad una dieta contenente estratto di tiroide, produce nei ratti un aggravamento della sintomatologia tireotossicosa caratterizzato da aumento della mortalità, maggiore inibizione dello sviluppo corporeo ed ulteriore caduta delle concentrazioni cardiache di ATP, ADP e AMP.

Si suggerisce che tale effetto sia dovuto ad un potenziamento da parte della reserpina dell'azione della tiroide sul metabolismo del tessuto cardiaco.

Studies on the Hypoglycemic Effect of 'Vincamin'

In the past years several authors studied the effect of Rauwolfia alkaloids on the blood sugar level, but the results were contradictory. Some reports demonstrated increase of blood sugar level, others observed definite decrease[1–4]. An alkaloid 'Vincamin', isolated from *Vinca minor*[5–9] in hypotensive effect similar to Rauwolfia alkaloids decreases the blood sugar of rabbits, as observed HANO[10].

Besides studying the hypotensive effect of Vincamin[11], alterations of blood sugar values due to the drug were examined, and the mechanism of this action has also been studied.

Method. In preliminary experiments, it has been established in guinea pigs, rabbits, and rats that the alterations of blood sugar are especially definite in the latter. Our studies were made in Wistar rats of both sexes weighing 200–300 g. The animals had been starved for 24 h, blood samples were taken from the tails, blood sugar determinations were made with the method of Hagedorn-Jensen. Vincamin was administered intraperitoneally, adrenaline subcutaneously, dextrose through a gastric tube using 40% solution.

Our data (see Table) indicate that 0.2 mg/kg Vincamin causes definite fall in blood sugar values. The decrease can be observed in all animals during the first 30 min—22 mg% decrease as average—and the effect disappears only after 4 h.

After administration of 4 g/kg dextrose, blood sugar values increase—28 mg% as average after 30 min. If 0.2 mg/kg Vincamin has been given simultaneously with dextrose, no elevation of blood sugar level was observed.

The administration of adrenaline (25 γ/kg) causes definite hyperglycemia. This effect is not abolished with Vincamin (0.2 mg/kg).

Discussion. Our results indicate that blood sugar values of rats decrease after administration of Vincamin in acute experiments. It is generally accepted that hyperglycemia provoked by the administration of dextrose and adrenaline do not develop by the same mechanism[12]. Hyperglycemia after giving dextrose is caused by the absorbed quantity of sugar, while in the latter case it comes about by hepatic glycogenolysis.

Vincamin, as demonstrated, abolishes hyperglycemia caused by the administration of dextrose. The increase of blood sugar after administration of adrenaline remains unchanged. These observations indicate, that hypoglycemia caused by Vincamin is not due to inhibition of hepatic glycogenolysis. This phenomenon should probably be considered as the central effect of Vincamin. The intermediary effect of insuline is under study.

A. KÁLDOR and Z. SZABÓ

2nd Department of Medicine, University Medical School, Budapest (Hungary), June 27, 1960.

Changes of Blood Sugar Values after Administration of Vincamin, Dextrose + Vincamin, resp. Adrenaline + Vincamin

	No. of animals	Dosage	Fasting values mg%	Blood sugar values in mg% after 30 min	60 min	120 min	240 min
Vincamin	12	0.2 mg/kg i. p.	114 (100–130)	92 (84–105)	94 (84–110)	94 (84–110)	114 (104–132)
Dextrose	5	4 g/kg p. os	94 (92–97)	125 (110–148)	131 (121–134)	133 (126–136)	—
Dextrose + Vincamin	5	4 g/kg 0.2 mg/kg i. p.	116 (98–123)	108 (86–121)	112 (98–125)	102 (87–119)	—
Adrenaline + Vincamin	5	25 /kg 0.2 mg/kg i. p.	100 (66–124)	136 (123–155)	163 (127–210)	162 (155–168)	—

[1] R. NEUGEBAUER and E. K. LANG, Wien. med. Wschr. *1953*, 966.
[2] H. J. KUSCHKE and J. FRANTZ, Arch. exp. Path. Pharm. *224*, 269 (1954).
[3] H. J. BEIN, Pharm. Rev. *8*, 435 (1956).
[4] M. B. J. MADEL, J. Geront. *6*, 102 (1958).
[5] E. Sz. ZABOLATNAJA, Trudii VILAR *10*, 29 (1950).
[6] E. SCHLITTLER and A. FURLENMEIER, Helv. chim. Acta *36*, 2017 (1953).
[7] S. SHERLOCK, *Diseases of the liver and biliary system* (Blackwell, Oxford 1958), p. 49.
[8] S. SCHENDLING and M. RUBIN, J. Amer. pharm. Ass., Sci. ed. *44*, 330 (1954).
[9] L. SZPORNY and K. SZÁSZ, Arch. exp. Path. Pharm. *236*, 426 (1959).
[10] J. HANŐ, Acta polon. pharm. *15*, 171 (1957).
[11] Z. SZABÓ and Z. NAGY, Orv. Hetilap *1959*, 33.
[12] J. A. HILDES, S. SHERLOCK, and V. WALSHE, Clin. Sci. *7*, 297 (1949).

Zusammenfassung

Nach Verabreichung von Vincamin sinkt bei akuten Versuchen an Ratten der Blutzuckerspiegel. Die nach Dextroseverfütterung verursachte Hyperglykämie wird durch Vincamin verhindert, der Blutzuckeranstieg jedoch bleibt nach Adrenalin unbeeinflusst.

Folic Acid Degradation by the Peroxidase from *Cicer arietinum*

In contrast to most other members of the vitamin B-complex, folic acid content of seeds has been found to decrease during germination[1,2].

Investigations on *Cicer arietinum*, designed to explore the mechanisms by which folic acid may be inactivated in seeds, have demonstrated the presence of a peroxidase which converts folic acid to 2-amino-4-hydroxy-6-formyl-pteridine and *p*-amino-benzoyl-glutamic acid.

Methods. Seeds of *C. arietinum* were sown on sterile cotton soaked in water and were allowed to germinate in the dark for 96 h.

Enzyme extracts. 15 g of seedling were extracted with 100 ml of 0.1 *M* phosphate buffer pH 5.5. After 1 h the extract was centrifuged for 10 min at $10{,}000 \times g$ and the supernatant thus obtained was employed.

Heated extract. 20% crude extract prepared from seeds germinated for 96 h was heated at 90°C for 20 min, the coagulated proteins were removed by centrifugation and the supernatant was the source of active extract.

Enzyme assay. Activity was measured by estimating the diazotisable amine liberated from folic acid by the Bratton and Marshall test[3] as described previously[4].

Results. Crude enzyme extracts prepared from *C. arietinum* have been found actively to liberate the aromatic amine from folic acid. The activity developed progressively during germination. In 96 h of germination in the dark, the seedling extracts could break down 50% of the added folic acid (300 µg) in 60 min. Dry seeds were inactive.

Attempts to study the cofactor requirements showed that extensive dialysis against water was not adequate to remove the cofactors. Resort to versene dialysis, followed by removal of versene by further dialysis against water, proved effective. Such preparations could be activated by the addition of heated extract. These observations indicate that metal ions may be required for the optimum activity of the enzyme system. In presence of heated extract, activity could be observed only in presence of air. The system was inactive under anaerobic conditions. Heated extracts prepared as described in the section on methods could be inactivated by further heating and reactivated by the addition of H_2O_2. As previous observations have demonstrated that folic acid may be inactivated by the peroxidatic action of methemoglobin[5], experiments were carried out to determine if a similar mechanism was involved in the present system. The results showed that in presence of enzyme extracts containing 100 µg of protein, folic acid could be degraded only if the inactivated heated extract was enriched with H_2O_2. The system was not active in absence of air. In presence of higher concentrations of enzyme (700 µg), folic acid degradation could be demonstrated with H_2O_2 alone without the addition of the heated extract. It was also observed that systems in which the heated extract could be dispensed with, were active both under aerobic and anaerobic conditions. In presence of oxygen, the extent of

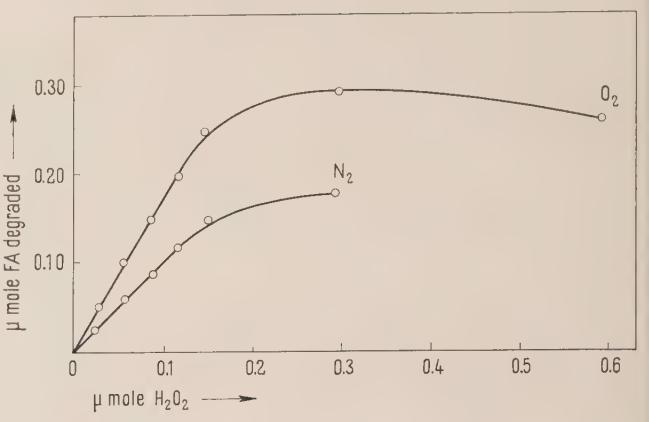


Fig. 1. Effect of varying concentrations of H_2O_2 on folic acid degradation by enzyme extract.
Reaction mixture consisted of FA 300 µg, PO_9^{--}. Buffer 0.025 M. pH 5.5, V. W. E. (700 µg protein) and varying amounts of H_2O_2. Total volume = 3.0 ml. Incubation time = 60 min. Temp. = 37°C.

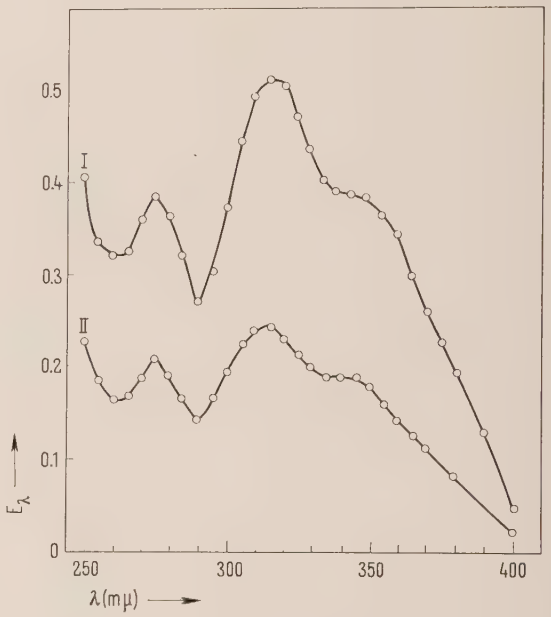


Fig. 2. Identification of carbonyl derivative as 2-amino-4-hydroxy-6-formyl pteridine.
Curve I. Acetic acid eluate containing enzymic degradation products of folic acid. *Curve II.* 2-amino-4-hydroxy-6-formyl pteridine in acetic acid.

[1] P. R. Burkholder and I. McVeigh, Plant Physiol. *20*, 301 (1945).

[2] S. Banerjee, K. Rohatgi, and S. Lahiri, Food Res. *19*, 1 (1954).

[3] A. C. Bratton and E. K. Marshall, J. biol. Chem. *128*, 537 (1939).

[4] B. M. Braganca, I. Aravindakshan, and D. S. Ghanekar, Biochim. biophys. Acta *25*, 634 (1957).

[5] B. M. Braganca, V. Krishnamurthi, and D. S. Ghanekar, *Vitamin Metabolism* (eds. W. Umbrit and H. Molitor, Pergamon Press, 1960), p. 109.

[6] E. L. R. Stokstad, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, J. H. Boothe, C. W. Waller, R. B. Angier, J. Semb, and Y. Subbarow, J. Amer. chem. Soc. *70*, 5 (1948).

[7] H. S. Mason, Proc. Int. Symp. Enz. Chem. (Tokyo 1957), p. 220).

[8] I. Ymazaki, Proc. Int. Symp. Enz. Chem. (Tokyo 1957), p. 224.

[9] B. M. Braganca and D. S. Ghanekar, unpublished data.

folic acid cleaved far exceeded the concentration of added H_2O_2 on molar basis. Under anaerobic conditions, the folic acid degraded was related to the amount of H_2O_2 added in the ratio of 1 : 1 within the range of 1 to 5 µg of H_2O_2 (Fig. 1). These observations suggest that, in absence of air, the cleavage of folic acid is purely due to the activity of the peroxidase. Addition of small quantities of catalase completely inhibited the system, indicating that H_2O_2 *per se* is essential for the enzyme system degrading folic acid.

A study of the products of reaction formed from folic acid by the peroxidase from *C. arietinum* showed that liberation of the aromatic amine was accompanied by a simultaneous increase in the carbonyl derivative. This was extracted by methods described previously[4] and identified as 2-amino-4-hydroxy-6-formyl-pteridine by the characteristic absorption spectrum (Fig. 2). The aromatic amine was identified as *p*-aminobenzoylglutamic acid by the ether extraction procedure described by Stokstad *et al.*[6]. It is thus clear that the peroxidase of *C. arietinum* brings about a cleavage of folic acid at C_9–N_{10} linkage.

Discussion. It is well known that peroxidases can function also as oxidases[7,8] and in many instances the requirements for trace amounts of H_2O_2 in the oxidase reaction have been clearly demonstrated. The results described here strongly suggest that folic acid is oxidised under aerobic conditions in presence of small quantities of H_2O_2 in a manner so as to generate more H_2O_2. Such a mechanism could account for the greater degradation of folic acid observed under aerobic conditions than expected on stoichiometric basis from the quantity of H_2O_2 added. Since the oxidase reaction cannot operate in absence of air, the breakdown of folic acid is then dependent on added H_2O_2. As only the peroxidase is effective under anaerobiosis, the ratio of folic acid degraded to H_2O_2 added is 1, as experimentally found. A possible reason for the lack of activity under anaerobic conditions when heated extracts were employed, could be that small quantities of added H_2O_2 were removed from the field of action by other peroxidase substrates present in the heated extract. Such an interference would be absent in the system containing only dialysed enzyme but no heated extract. Although the dialysed enzyme extracts are impure in so far as they contain adhering cofactors, it is clear from the results of the anaerobic experiments that they do not contain competing substrates for the peroxidase. Thus even 1 µg of H_2O_2 could degrade an equivalent quantity of folic acid.

The results reported are of interest in relation to the decrease in total folic acid content found to occur during the growth of seedlings of *C. arietinum*[9].

Since these seeds contain low catalase activity, it is conceivable that the peroxidatic breakdown operates *in vivo* and may play a role in the destruction of total folic acid observed during the germination of these and many other seeds.

D. S. Ghanekar and B. M. Braganca

Enzyme Chemistry Department, Indian Cancer Research Centre, Bombay (India), June 17, 1960.

Résumé

La peroxidase des plantules de *Cicer arietinum* catalyse la transformation de l'acide folique dans 2-amino-4-hydroxy-6-formyl-pteridine et l'acide *p*-amino-benzoyl-glutamique. C'est peut-être le mécanisme responsable de la diminution de l'acide folique observée pendant la germination.

Wirkung von Δ^4-Cholesten-3,6-dion auf die Auslösung und Entwicklung von Tumoren

Aus zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen ist die Bedeutung von Steroidhormonen für die Auslösung und Förderung des Tumorwachstums unter bestimmten Bedingungen erwiesen[1]. Die Angaben über die Wirkung des Cholesterins und einiger Derivate sind nach bisherigen Versuchsergebnissen nicht übereinstimmend[2–6]. Besonderes Interesse hat das Auftreten ungesättigter Steroide mit UV-Absorption im Stoffwechsel Krebskranker erregt[7]. Bei dem von Fieser für Cancerogenese-Versuche synthetisierten, aber in seiner Wirkung umstrittenen Δ^4-Cholesten-3,6-dion (Cholesten-dion) handelt es sich um ein stark elektronenaktives ungesättigtes Sterin mit ausgeprägter UV-Absorption. Die zusätzliche Sauerstoff-Funktion in 6-Stellung ist zudem in bemerkenswerter Parallele bei speziellen Stoffwechsel-Reaktionen von Steroidhormonen zu finden.

Bei experimentellen, über viele Jahre an einer grossen Zahl von Mäusen durchgeführten Untersuchungen von Hieger[8, 2, 3] sind nach subkutaner Injektion von Cholesterin lokal sarkomatöse Geschwülste aufgetreten, deren Frequenz bei verschiedenen Versuchen bemerkenswerte Schwankungen zwischen 0 und 14% aufweist. Hieger nimmt an, dass diese unterschiedlichen Ergebnisse von individuellen Besonderheiten der Reaktionsfähigkeit der Tiere abhängig sind. Er vertritt jedoch die Meinung, dass dem Cholesterin eine schwache cancerogene Wirkung zukommt, wenngleich bisher nicht endgültig geklärt ist, ob das Cholesterin selbst oder endogen entstehende Oxydationsprodukte wirksam sind. Bischoff[5,6] hat nach subkutaner Verabreichung verschiedener von Fieser *et al.*[4] synthetisierter Oxydationsprodukte des Cholesterins bei einem bestimmten Mäusestamm (Marsh-Buffalo) in einem hohen Prozentsatz die Entwicklung lokaler sarkomatöser Geschwülste beobachtet, zum Beispiel nach Applikation von Cholesten-dion bei 33 Marsh-Buffalo-Mäusen in 34% Fibrosarkome. Diese Ergebnisse sind von Hieger bei der Überprüfung an einem anderen Mäusestamm nicht bestätigt worden[3].

In eigenen Versuchen mit Cholesten-dion bei weissen Mäusen des Inzuchtstammes «Riems», einem Unterstamm des «Agnes-Bluhm»-Stammes, sowie bei schwarzen Mäusen des C57-black-Stammes ist nicht allein die lokale Wirkung nach subkutaner Injektion der Substanz in Sesamöl, sondern die allgemeine Reaktion der Versuchstiere durch die histologische Untersuchung vieler Organe geprüft worden. Da auf Grund der Erfahrungen von Hieger nur mit einer schwachen cancerogenen Wirkung zu rechnen war, ist 2 Gruppen von Mäusen zusätzlich Cortisonazetat in Anlehnung an Versuche von Schnitzer[9] verabreicht worden. Pro Versuchsgruppe sind 30 Mäuse verwendet worden,

[1] K. Schubert, Arch. Geschwulstforsch. *15*, 142 (1959).
[2] J. Hieger, Acta Un. internat. Cancr. *15*, 603 (1959).
[3] J. Hieger, Brit. Emp. Cancer Campaign 37th Ann. Report, Part II, p. 90 (1959).
[4] L. F. Fieser, Th. W. Green, F. Bischoff, G. Lopez und J. J. Rupp, J. Amer. chem. Soc. *77*, 3928 (1955).
[5] F. Bischoff, J. Lopez und J. J. Rupp, Abstr. Amer. chem Soc., March 3-C (1954).
[6] F. Bischoff, J. Lopez, J. J. Rupp und C. L. Gray, Fed. Proc. *14*, 183 (1955).
[7] K. Schubert und G. Bacigalupo, Arch. Geschwulstforsch *16*, 237 (1960).
[8] J. Hieger, Brit. med. Bull. *14*, 159 (1958).
[9] A. Schnitzer, Oncologia *10*, 130 (1957).

ausserdem sind Kontrollversuche mit Sesamöl, dem Lösungsmittel des Cholesten-dions durchgeführt worden. Bei den Kontrolltieren sind keine Tumoren aufgetreten. Sowohl in der Versuchsreihe mit weissen als auch mit schwarzen Mäusen sind Geschwülste entstanden, die hinsichtlich ihrer histologischen Beschaffenheit, ihres Malignitätsgrades und in der Neigung zur Metastasierung ein ungewöhnliches Verhalten gezeigt haben[10]. Die beobachteten Geschwülste weisen abweichend von sogenannten Spontantumoren der verwendeten Mäusestämme Besonderheiten auf. Am Injektionsort selbst hat sich nur bei einer Maus des Stammes C57-black ein polymorphzelliges Sarkom entwickelt. Die Ergebnisse von Fieser, Bischoff *et al.* sind bei den in eigenen Versuchen verwendeten Mäusestämmen also nicht bestätigt worden. Bei 60 weissen Mäusen sind in etwa 18% metastasierende Brustdrüsenkrebse entstanden. Die Frequenz ist im Vergleich mit Brustdrüsencarcinomen, die spontan bei Weibchen dieses Stammes in der gleichen Altersgruppe in etwa 2% und im Vergleich mit Brustdrüsenadenomen, die in etwa 10% auftreten, wesentlich erhöht. Als ungewöhnliche, bisher bei Mäusen dieses Inzuchtstammes niemals beobachtete Tumoren sind folgende aufgetreten: 1 metastasierendes Milzsarkom, 1 metastasierendes Melanosarkom und 1 metastasierender, undifferenzierter, vorwiegend in der Bauchhöhle ausgebreiteter Tumor, dessen Ausgangsort nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte. Es handelt sich wahrscheinlich um ein hypernephroides Carcinom. Bei insgesamt 60 schwarzen Mäusen, bei denen bisher in unserer Zucht weder Magen- noch Lungencarcinome beobachtet worden sind, haben sich folgende Tumoren entwickelt: 1 metastasierendes Magencarcinom, 2 metastasierende Lungencarcinome allein nach Verabreichung von Cholesten-dion, 10 weitere Lungencarcinome nach kombinierter Verabreichung von Cholesten-dion und Cortisonazetat, 3 metastasierende Retikulosarkome, 2 Leukämien und 1 Osteoidsarkom. Die Lungencarcinome weichen in ihrer histologischen Beschaffenheit vom Typ der Adenocarcinome der Lunge ab, wie sie bei Mäusen gelegentlich vorkommen. Einzelne Geschwülste sind frühestens nach 10 Monaten, die Mehrzahl im Durchschnitt nach 20 Monaten diagnostiziert worden.

Diese Beobachtungen führen zur Forderung, in Zukunft bei der Prüfung suspekter schwacher Cancerogene bei den Versuchstieren nicht allein die lokale Reaktion zu untersuchen, sondern eine allgemeine pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung hinsichtlich tumoröser Veränderungen verschiedener Organe durchzuführen. Bei der Untersuchung schwacher Cancerogene wird es nur mit grossem Aufwand an Versuchstieren möglich sein, statistisch gesicherte Ergebnisse zu erlangen, da offenbar, wie auch Hieger vermutet hat, individuelle Besonderheiten der Versuchstiere eine Rolle spielen. Der Grad der Cancerogenität einer schwachen cancerogenen Verbindung kann nicht allein nach der Häufigkeit am Injektionsort entstehender Geschwülste beurteilt werden. Es erscheint vielmehr wesentlich, die Qualität der Tumoren zu beachten und die Eigenart dieser Tumoren bezüglich der feingeweblichen Beschaffenheit, des Malignitätsgrades und der Neigung zur Metastasierung mit Befunden bei Kontrolltieren und mit sogenannten Spontantumoren bei unbehandelten, unter den gleichen äusseren Bedingungen lebenden Tieren derselben Stämme zu vergleichen.

Für die Zukunft dürfte gerade die Untersuchung jener schwach cancerogener Faktoren an Bedeutung gewinnen, die mit Produkten des oxydativen Stoffwechsels der Steroide in Beziehung stehen und beim Menschen für die Auslösung von Tumoren mit langer Latenzzeit und geringer Frequenz in Betracht zu ziehen sind.

Ilse Kühl und K. Schubert

Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, 17. August 1960.

Résumé

Au cours d'expériences faites avec des substances dérivées du cholestérol, les auteurs ont étudié l'effet du Δ^4-cholestène-3,6-dione sur des souris blanches et noires. Dans divers organes, des tumeurs apparurent qui ne se montrèrent pas chez les animaux de contrôle. Au point de vue de leur structure histologique, de leur degré de malignité et de leur tendance métastasique, les tumeurs observées étaient extraordinaires.

[10] I. Kühl, Verh. dtsch. Ges. Path. 1960, im Druck.

Presynaptic Effect of D-Tubocurarine

In addition to the well-known postsynaptic effect of D-tubocurarine on the receptor substance, a presynaptic one is supposed to be demonstrated by comparison of end-plate potentials (e. p. p.) produced by single stimulation and tetanic stimulation at different stages of curarization. Rat phrenic nerve-diaphragm preparations were used, and the potentials were recorded by two extracellular electrodes, one in the central part of the end-plate zone and the other a few mm away on the same fibres. The results are presented in two Figures.

Figure 1 demonstrates that the e. p. p. is maintained on an approximately steady level even during long tetanic stimulation at an early stage of curarization. With a higher concentration, or after a longer period of action of tubocurarine, the potentials under tetanic stimulation are reduced more or less during the tetanic stimulation and represent transitory stages to the other typical effect illustrated in Figure 2.

The effect demonstrated in this Figure is the strong Wedensky inhibition. This inhibition is developed to its strongest extent during the recovery after a protracted curarization. The Figure demonstrate the very rapid decline of a rather big e. p. p. to about zero in less than 1/3 sec.

The two Figures demonstrate together the marked change of effect which takes place during the development of curarization.

The Wedensky inhibition of tetanic contractions, which reduces the usual approximately rectangular tetanic contraction to twitch-contractions of very short duration, has always been considered a typical effect of tubocurarine and similar substances.

Some years ago Hutter[1] very clearly demonstrated that the process behind the Wedensky inhibition was of presynaptic origin. His work demonstrated beyond doubt that the acetylcholine sensitivity examined during complete inhibition of transmission of tetanic impulses (during a Wedensky inhibition) was exactly the same as the sensitivity before the start of tetanization.

One of us (N.) has previously demonstrated that Wedensky inhibition is not an essential feature of the tubocurarine effect[2,3]. The first tetanic contractions (in

[1] O. F. Hutter, J. Physiol. *118*, 216 (1952).
[2] Naess, Acta pharmacol. toxicol. *8*, 400 (1952).
[3] K. Naess, Acta pharmacol. toxicol. *9*, 196 (1953).

rabbit), recorded after an appropriate intravenous dose of tubocurarine, were thus approximately rectangular and the level maintained even if the amplitude was strongly reduced. In 15 min the Wedensky inhibition developed to its full extent during constant injection of tubocurarine.

Now the same phenomenon has been investigated by means of an electrophysiological technique, making recording of details of the tubocurarine effect possible even after 'complete curarization', when the contraction has disappeared. The approximately constant level of the e.p.p. produced by tetanic stimulation in the first phase of a curarization, is, in our opinion, a proof of a relatively constant release of acetylcholine in unaffected preparations, i. e. under normal conditions. The Wedensky inhibition with a rapid decline in the e.p.p., a phenomenon which may also develop relatively rapidly when higher concentrations of tubocurarine are used, must accordingly, when HUTTER's result[1] is taken into consideration, be due to a presynaptic effect of the substance.

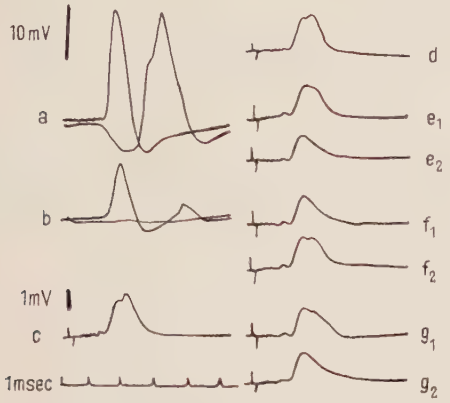


Fig. 1. Action potentials from rat diaphragm preparation after indirect, supramaximal stimulation of prenic nerve.
a) Single stimulation before curarization. First potential from end-plate zone, second potential from the muscle fibre a few mm away from this zone. b) 8 min after addition of 3 µg/ml D-tubocurarine chloride to the bath. c) Potential from end-plate zone after single stimulation 14 min after curarization. Note increase in amplification for this and the following recordings. Muscle fiber action potential has now disappeared, and the beam for recording of this potential has been switched off. d–g) Some of the action potentials recorded with the same electrode as in c during a tetanic stimulation (50/sec) immediately following *c*.
d = First potential, e_1 and e_2 = after 1 sec, f_1 and f_2 = after 8 sec, g_1 and g_2 = after 16 sec.

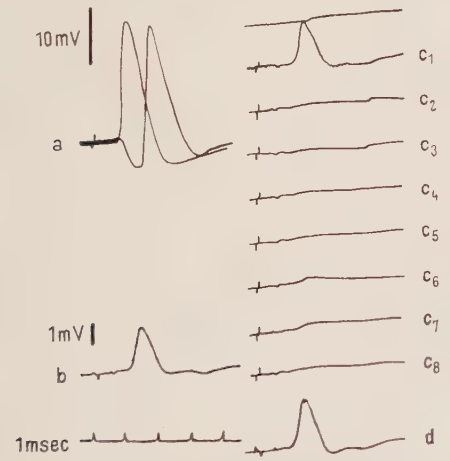


Fig. 2. Similar potentials as in Fig. 1
a) As in Fig. 1 a. Between a and b addition of 0.2 µg/ml D-tubocurarine chloride. Disappearance of muscle fiber action potential after 14.5 min and complete disappearance of end-plate potential after 18.5 min. Washing out of tubocurarine 33.5 min after curarization. b, c, and d recorded 15 min later during recovery of the preparation from the complete block, just before the first muscle fibre potentials reappeared. b) Potential from the end-plate zone after single stimulation. c_1–c_8) Some of the end-plate potentials recorded with the same electrode as in b during tetanic stimulation (50/sec) immediately following b. c_1 first potentials and the other with intervals of $^1/_3$ sec. d) As in b, 3 sec after determination of tetanic stimulation. Note increase in amplification between a and b.

Our result are in accordance with those of RIKER *et al.*[4] obtained by a more indirect procedure of investigation. As stated in previous publications[2,3] the presynaptic effect of tubocurarine takes some time to develop (probably due to the time necessary to penetrate into the presynaptic fibres) and its main effect consists in a strong tendency to block the effect of repetitive impulses in the presynaptic fibres, an effect not unlike that postulated for procain in the motor end-plate.

DETTBARN's[5] demonstration of a blocking effect of tubocurarine on conduction in peripheral nerves, by using Staempfli's technique for investigation of the activity at the Ranvier nodes, strongly support the possibility of a presynaptic effect of this substance.

G. LILLEHEIL and K. NAESS

Department of Pharmacology, University of Oslo (Norway), August 25, 1960.

Zusammenfassung

Die Beurteilung von Endplatten-Potentialen an N. phrenicus-Diaphragma-Präparaten in verschiedenen Stadien der Curaresierung legt nahe, die Ursache der Wedensky-Hemmung von tetanischen Kontraktionen in einer präsynaptischen Wirkung des Tubocurarins zu sehen.

[4] W. K. RIKER, JR., G. WERNER, J. ROBERTS, and A. KUPERMAN, Ann. N. Y. Acad. Sci. *81*, 329 (1959).
[5] W. D. DETTBARN, Nature, *186*, 891 (1960).

Multiple Innervation von Muskelfasern im *M. vocalis* des Menschen[1]

Die bisherigen Kenntnisse der motorischen Versorgung erlaubten nicht, den *M. vocalis* einem bestimmten Innervationstyp zuzuordnen. Das heisst, es war nicht sicher, ob er über ein ähnliches engumschriebenes Innervationsareal verfüge wie der Skeletmuskel[2,3] oder ob eine davon abweichende Innervation anzutreffen sei. Aus der Rolle, die diesem Muskel bei der Phonation zuzukommen scheint, insbesondere aus der Geschwindigkeit seines Ansprechens und der Genauigkeit des Stimmeinsatzes, ergibt sich die Frage nach der Art und Ausbreitung der neuromuskulären Synapsen, über die seine Fasern aktiviert werden. Da der Muskel der intrazellulären Ableitung beim Menschen kaum zugänglich ist, kommt der neurohistologischen Untersuchung bei der Beantwortung dieser Frage besondere Bedeutung zu.

[1] Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.
[2] C. COERS und A. L. WOOLF, *The Innervation of Muscle* (Oxford 1959).
[3] H. G. SCHWARZACHER, Acta anat. *37*, 217 (1959).

Technik. Der *M. vocalis* (thyreoarytaenoideus int.) erwachsener, neurologisch gesunder Individuen (Alter < 50 Jahre) wurde in 40 bis 60 μ dicke Gefrierschnitte zerlegt und die Nervenendigungen mittels Silberimprägnation in einer dem Objekt angepassten Modifikation der Bielschowsky-Färbung dargestellt. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie sowohl die Nervenfasern wie auch die feinsten Endigungen des motorischen Axons zur Darstellung bringt. Damit lässt sich der Bereich der synaptischen Kontakte abgrenzen. Eine verbindliche Aussage über die Anzahl der motorischen Endplatten (EP) wie bei der Cholinesterase-Methode ist dagegen nicht möglich, weil sich immer nur ein Bruchteil der tatsächlich vorhandenen EP anfärbt. Untersucht wurden in erster Linie Fasern in der Höhe des Stimmbandes.

Ergebnisse. Im Gegensatz zum Skeletmuskel, dessen motorische EP sehr regelmässig eine schmale in der Fasermitte gelegene Zone besetzen, verfügt der M. vocalis über ein Innervationsband, das mehr als die Hälfte der Muskellänge einnimmt. Dies ist zum Teil auf eine multiple Innervation einzelner Muskelfasern zurückzuführen (Gegenüberstellung im Schema der Abb. 1).

Der Durchmesser der einzelnen EP liegt in der Regel mit 50 bis 100 μ über dem der Skeletmuskulatur (30–35 μ im Durchschnitt). Häufig tritt eine motorische Faser mit kurzen markhaltigen Verzweigungen an eine Muskelfaser heran und nimmt mit dieser in einem grösseren EP-Areal Kontakt auf (Abb. 2). Dies ist ein Ansatz zur Mehrfachinnervation, die an anderen Fasern desselben Muskels deutlich ausgeprägt ist. So finden sich 2 (manchmal 3 bis 5) individuelle EP, die meist ein gemeinsames Ursprungsaxon haben (Abb. 3).

Die Auszählung von 1500 EP in 60 Schnitten ergab ein Verhältnis mehrfach/einfach von 1:5. In Wirklichkeit wird der Anteil der Mehrfachinnervation aber höher liegen, da nicht alle EP sichtbar werden. Diese gehäufte Mehrfachinnervation eines menschlichen Muskels ist zweifellos eine Besonderheit. Sie wurde am Skeletmuskel nur unter pathologischen Bedingungen beobachtet[2].

Diskussion. Worin würde der physiologische Sinn einer multiplen Innervation bestehen? An der Muskelfaser steht dem winzigen EP-Bereich die riesige Muskelmembranoberfläche gegenüber, die über den Verstärkermechanismus der EP aktiviert wird. Durch die Vermehrung der synaptischen Kontaktstellen kann die Erregung an mehreren Punkten des Muskels gleichzeitig ausgelöst, das heisst die Faser in kürzerer Zeit aktiviert werden. Bei der mit 2 bis 3 m/sec relativ langsamen Erregungsleitung des Muskels würde dies bereits eine merkliche Abkürzung der Kontraktionslatenz bedeuten.

Manchmal liegen 2 oder 3 EP so dicht zusammen, dass dadurch das Innervationsareal lediglich verdoppelt oder verdreifacht wird. Die Endplattendistanz beträgt aber in der Regel 100 bis zu mehreren 100 μ. Da nach Untersuchungen von Miledi[4] die chemosensible Membran aber nicht auf das eigentliche EP-Areal beschränkt ist, sondern noch bis zu 500 μ von der EP entfernt ACh-Rezeptoren nachweisbar sind, muss man annehmen, dass sich die Aktivierungsbereiche benachbarter EP auch noch bei mehreren 100 μ Abstand überlappen. Die Fusion der ACh-empfindlichen Areale könnte allerdings nicht nur im Sinne eines Zeitgewinns bei der Aktivierung, sondern auch im Sinne eines tonischen, Kontraktur begünstigenden Mechanismus gedeutet werden.

Aus der Mehrfach-Innervation ergeben sich weiterhin Konsequenzen für die Bestimmung der Grösse der motorischen Einheiten. Die Mehrzahl der Muskelfasern empfängt ihre multiplen Endplatten aus der gleichen motorischen Faser. Auf der anderen Seite ist eine polyneuro-

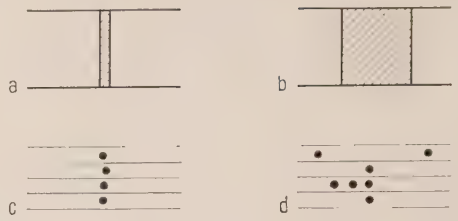


Abb. 1. Schematische Darstellung des Innervationsareals eines Skeletmuskels (a) und des *M. vocalis* (b). Die EP sind beim Skeletmuskel annähernd in einer Höhe angeordnet (motor-point) (c), daher eine schmale Innervationszone. Beim *M. vocalis* findet sich ein breites Innervationsband. Zahlreiche Muskelfasern weisen mehrere neuromuskuläre Verbindungen auf (d).

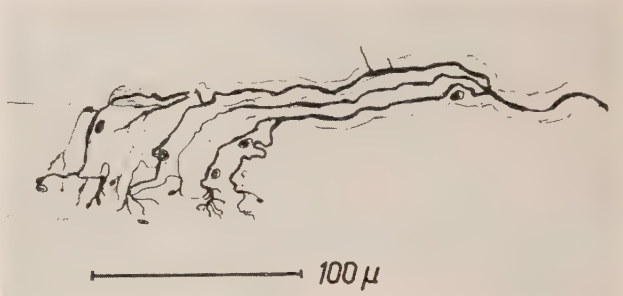


Abb. 2. Breites Endplattenareal (Zeichnung nach mikroskopischem Präparat). Die motorische Faser erreicht mit drei kurzen markhaltigen Verzweigungen die Muskelfaser und spaltet sich hier über einen Bereich von über 100 μ in feine Endverästelungen auf. Erster Ansatz zu einer multiplen Innervation.

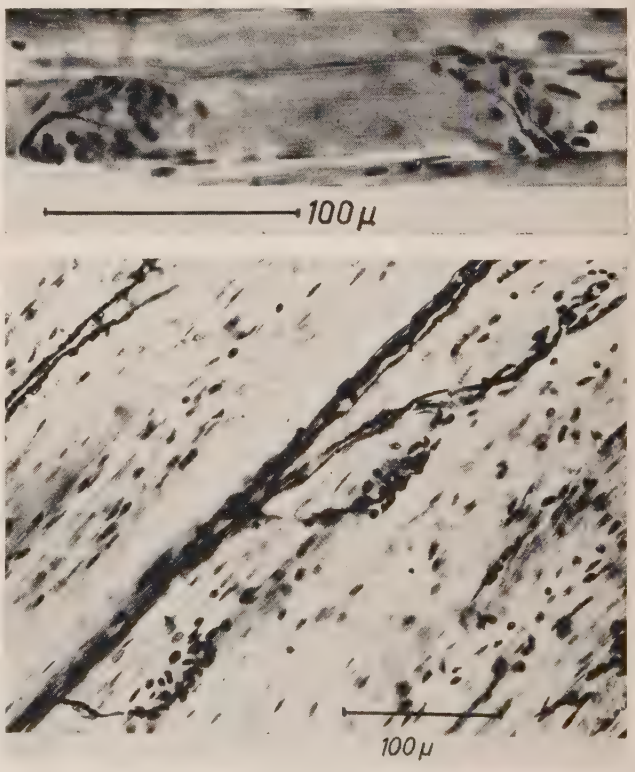


Abb. 3. Mehrfachinnervation einzelner Muskelfasern des M. vocalis des Menschen. Modifizierte Silberimprägnation nach Bielschowsky. Zwei Endplatten (oben) bzw. drei Endplatten (unten) treten in Kontakt mit einer Muskelfaser. Abstand > 100 μ.

[4] R. Miledi, J. Physiol. *151*, 24 (1960).

[5] Frl. Ingeborg Schnöring danke ich für wertvolle techn. Hilfe.

nale Innervation nicht auszuschliessen. In diesem Fall würde die Entladung eines Motoneurons bei einer bereits bestehenden Grundaktivität im Muskel nur Fasern erregen, die bisher nicht durch andere Neuronen aktiviert waren. Ein Anwachsen der kontraktilen Antwort würde in einem teilweise aktivierten Muskel mit weniger als einer ganzen motorischen Einheit zustandekommen. Das bedeutet eine Möglichkeit der Kontraktionsabstufung, die allerdings nur erfolgen kann, wenn beide an der Innervation beteiligten Motoneuronen synchron entladen.

Die multiple Innervation von Vocalisfasern steht ohne Zweifel in engem Zusammenhang mit den besonderen Leistungen dieses Muskels bei der Stimmbildung.

G. Rudolph[5]

Physiologisches Institut der Universität des Saarlandes Homburg-Saar, 25. Juli 1960.

Summary

In contrast to the narrow terminal innervation bands of human skeletal muscles, the vocal muscle shows a particularly extended region of synaptic contacts. A great number of muscle fibres receive two or more motor endings forming individual endplates at a distance of several hundred micra. The physiological significance would be a more rapid activation.

Relationship between the Effectiveness of Cardiac Glycosides in Cats and their Interference with Red Cell Potassium Transport

Solomon *et al.*[1] found that, with the exception of lanatoside-B and digoxigenin, the effectiveness of seven other cardiac glycosides in cats was proportional to their interference with red cell K 42 transport. Also Kahn *et al.*[2–4] noted that there is some resemblance between the relative potencies of the cardiac glycosides tested in inhibiting cation exchange in erythrocytes and their relative potency in producing a positive inotropic effect on the heart. Wilbrandt[5] had compared the potencies of ouabain, digitoxin, and digoxin and their dihydro derivatives on heart-lung preparation and on erythrocytes, from the data of Kahn[3] and Vick *et al.*[6], and came to the same conclusion. On the basis of these findings, we decided to exploit this correlation between the effects of cardiac glycosides on the heart and on cation transport in the red cell for a determination and control of potency of different cardiac glycosides. Because of the data published by Solomon *et al.*[1], that there are cardiac glycosides for which this relationship is not valid, we have decided to repeat the experiments on the incubated cold stored human erythrocytes with Lanatoside-B, and to add some cardiac glycosides not investigated up to now.

The effect of cardiac glycosides on the flux of potassium was measured as described previously[7] by a similar method used by Kahn *et al.*[2, 3] on the human red cells first kept for 5 days at a temperature of 3°C, and after the addition of glucose and the investigated cardiac glycosides (convallatoxin, hellebrin, ouabain, k-strophanthine, digoxin, lanatoside-C, digitoxin, lanatoside-A, lanatoside-B) in four different concentrations, incubated at 37°C for 4 h. Serum potassium was measured in a Zeiss flame photometer.

For every glycoside a concentration-action curve was constructed as is shown in the Figure 1, expressing the relationship between the logarithm of concentration and

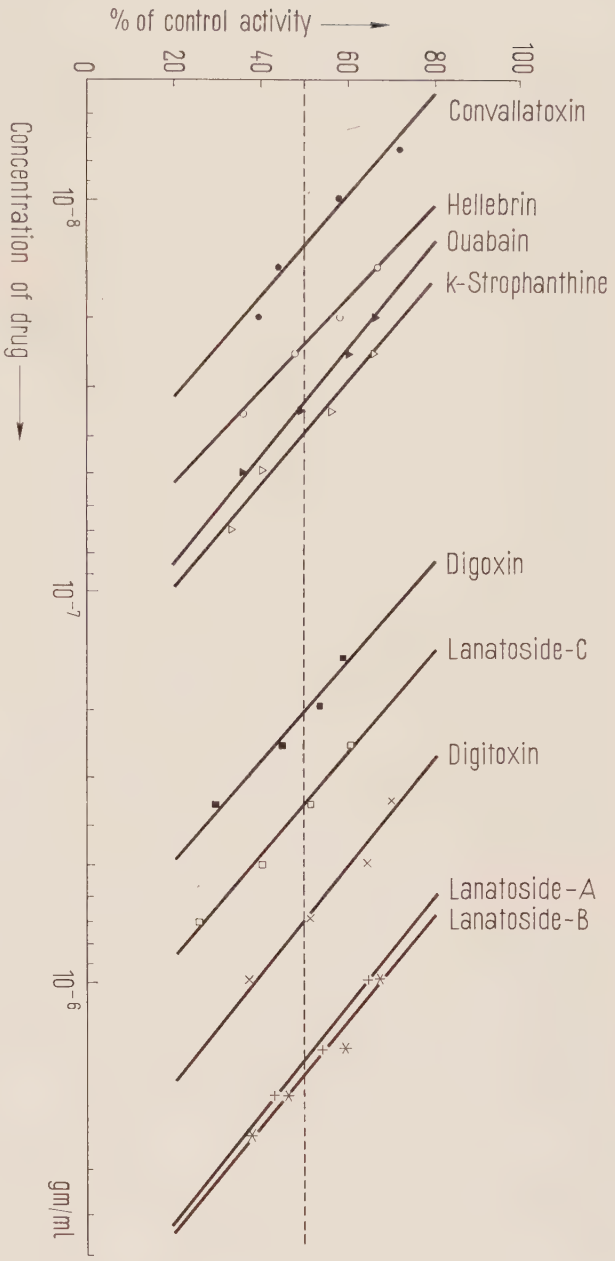


Fig. 1

the % of control activity of each glycoside determined by comparing the values of serum potassium after adding the glycoside used with the control value after adding the same medium in which the glycoside was dissolved[2, 3].

[1] A. K. Solomon, Thomas J. Gill, and G. Leonard Gold, J. gen. Physiology *40*, 327 (1956).

[2] J. B. Kahn, Jr. and G. H. Acheson, J. Pharmacol. exper. Therap. *115*, 305 (1955).

[3] J. B. Kahn, Jr., J. Pharmacol. exper. Therap. *121*, 234 (1957).

[4] J. B. Kahn, Jr. and Shelby B. Cohen, J. Pharmacol. exper. Therap. *120*, 9 (1957).

[5] W. Wilbrandt, Schweiz. med. Wschr. *89*, 1 (1959).

[6] R. L. Vick, J. B. Kahn, Jr., and G. H. Acheson, J. Pharmacol. exper. Therap. *12*, 330 (1957).

[7] J. Machová and F. V. Selecký, Arch. exp. Path. Pharmakol. *236*, 1 (1959).

Every point in the Figure 1 represents an average of at least four experiments. Because in the previous experiments[2,3,7] the linear relationship between the logarithms of concentrations and % control activities in the explored region and the parallelism of these curves was demonstrated, it was possible to express the relative potencies of cardiac glycoside as a distance between the curves on the ordinate 50, that is as a potency index 50. We compared the pI 50 of the different cardiac glycosides with their mean lethal doses in the cat expressed in mg/kg[8]. It may be noted from the Figure 2 that there is a direct relationship between the mean lethal doses and pI 50 of the cardiac glycosides, the correlation coefficient being 0.99 ($p = 0.001$). In contrast to the findings of Solomon *et al.*[1], this direct relationship is valid also for the lanatoside-B, when investigated on cold-stored erythrocytes.

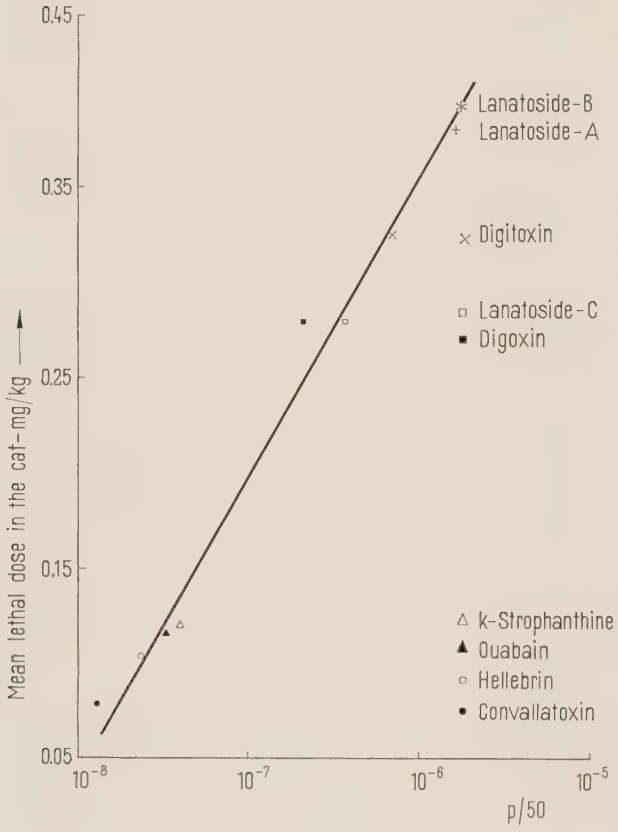


Fig. 2

On the basis of our results and those of the other authors[1–3,6], we suppose that the determination of the doses of cardiac glycosides necessary to produce a 50% blockade of the active potassium reentry into the incubated red cells may be used for evaluating potencies of the glycosides investigated. If the hypothesis about the mechanism of the cardiotonic action of cardiac glycosides by influencing the electrolyte metabolism should prove correct, the proposed method would actually be specific. At the same time, our results support this hypothesis. The quantity of the glycoside that is necessary to determine its potency is minimal and the method is relatively simple and inexpensive. In contrast to the methods currently used of evaluating the effectiveness of cardiac glycosides on animals, which are characterised by a great variability of results, we did not see a similar variability in the case of the method described.

J. Machová[9]

Pharmacological Laboratory, Chemical Institute, Slovak Academy of Sciences, Bratislava (Czechoslovakia), March 29, 1960.

Zusammenfassung

Bei neun untersuchten Herzglykosiden konnte eine direkte Beziehung zwischen der Kardiotoxizität und dem Grad der Beeinflussung des aktiven Kaliumtransportes festgestellt werden.

[8] Ch. Tamm, Fortschr. Chem. org. Naturst. *13*, 137 (1956).

[9] The able assistance of Mrs. G. Tóthová is gratefully acknowledged. Statistical analysis of the data was performed by Ing. R. Štukovský. Digitoxin, ouabain, and *k*-strophanthine were kindly supplied by E. Merck A.G., digoxin by C. F. Boehringer & Söhne GmbH and Lanatoside-A,- B, -C by Richter Gedeon.

Further Observations on the Effects of Selenium and Antioxidants on Exudative Diathesis in Chicks

The ability of trace amounts of dietary selenium to replace vitamin E under some experimental conditions has raised questions about the metabolism of the biologically active form of this element[1]. It is well established that some selenium compounds will completely replace vitamin E in preventing exudative diathesis in the chick[2,3], but there has, to our knowledge, so far been no information on the tissue storage of the biologically active selenium compound(s). Therefore, we have examined how long the protection by selenium against exudative diathesis would last after selenium was removed from the diet. Also, in continuation of previous studies[4] on the replacement of vitamin E by antioxidants, two substances not previously tested in this laboratory have been examined.

Two vitamin E-free basal diets, differing primarily in the protein source, were used. Diet 2304 contained 60% Torula yeast 3N (Lake States Yeast Corporation, Rhinelander, Wisconsin), 3% gelatine, 5.17% salt mixture no. 4[5], 0.1% B vitamin mixture[5], 0.2% choline chloride, and 31.53% sucrose. Diet 2343 contained 30% of isolated soybean protein (ADM Assay Protein C-1, Archer-Daniels-Midland), 5.17% salt mixture no. 4[5], 0.1% B vitamin mixture[5], 0.2% choline chloride, 1% lard, and 63.53% sucrose. The diets were supplemented with 1 mg% dicalcium salt of 2-methyl-1,4-naphthohydroquinone diphosphoric acid ester (Synkavit «Roche»). Vitamins A and D_3 in aqueous solution[6] were given orally twice weekly. Dayold chicks (New Hampshire × White Leghorn) were fed a commercial starter ration for the first week and then placed in groups of 9 or 10 and given the experimental diets. They were examined daily for exudates.

[1] Anonymous, Nutr. Rev. *16*, 149, 174 (1958).

[2] E. L. Patterson, R. Milstrey, and E. L. R. Stokstad, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. *95*, 617 (1957).

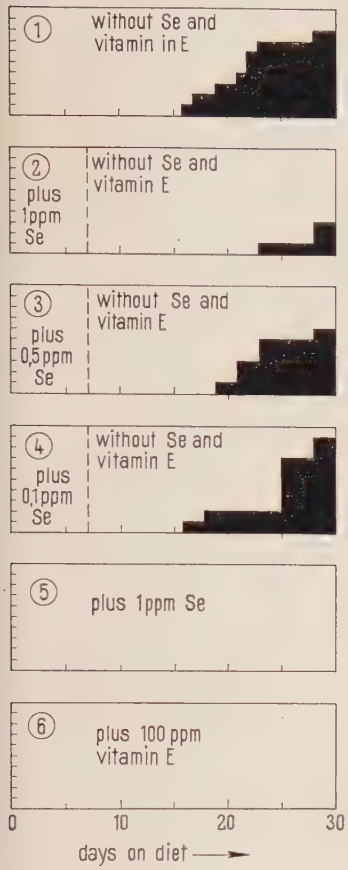
[3] K. Schwarz, J. G. Bieri, G. M. Briggs, and M. L. Scott, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. *95*, 621 (1957).

[4] H. Dam, I. Kruse, I. Prange, and E. Søndergaard, Acta physiol. scand. *22*, 299 (1951).

[5] H. Dam and E. Søndergaard, Acta pharmacol. toxicol. *9*, 131 (1953).

[6] H. Dam, S. Hartmann, J. E. Jacobsen, and E. Søndergaard, Acta pysiol. scand. *41*, 149 (1957).

Selenium study. The purpose of this study was to determine the capacity of the chick to store dietary selenium, using the time for appearance of exudates as the criterion of the rate of depletion. One group received the Torula yeast diet 2304 alone while control groups received either 1 ppm selenium or 100 ppm DL-α-tocopheryl acetate (Ephynal «Roche») in this diet for the entire experimental period. Three additional groups received 1, 0.5, or 0.1 ppm Se, as SeO_2, in this diet for the first 7 days, at which time the selenium was withdrawn. The number of days required for exudates to appear in the various groups is shown in the accompanying figure. In the unsupplemented Group 1, the first exudate developed on the 16th day; by the 28th day, 8 of the 10 chicks had the deficiency symptom. In Groups 2, 3, and 4, fed the diets supplemented with 1, 0.5, or 0.1 ppm Se for the first week, the first exudates appeared after 23, 19, and 16 days of the experiment, respectively. After 28 days, 3, 6, and 9 of the chicks in these groups had exudates, and after 35 days (not shown in the figure), 9, 8, and 9 chicks had exudates. None of the control chicks receiving the diets supplemented with 1 ppm Se or 100 ppm DL-α-tocopheryl acetate (Groups 5 and 6) had exudates.


① without Se and vitamin in E
② plus 1ppm Se without Se and vitamin E
③ plus 0,5ppm Se without Se and vitamin E
④ plus 0,1ppm Se without Se and vitamin E
⑤ plus 1ppm Se
⑥ plus 100 ppm vitamin E
0
10
20
30
days on diet

The effect of feeding selenium in a vitamin E-free Torula yeast diet for seven days on the subsequent rate of development of exudative diathesis. Ordinate scale indicates number of chicks with exudates (10 chicks/group).

It is obvious that the supplementation of the diet with 1, 0.5, or 0.1 ppm Se for the first 7 days had a delaying effect on the onset of exudative diathesis correlated with the selenium level fed. The delaying effect is especially marked for the group receiving 1 ppm Se. This indicates a certain storage of selenium in a biologically active form.

The level of 1 ppm Se is about twenty times the minimum amount required for consistent prevention of exudative diathesis (0.05 ppm)[7]. If a chick consumed an average of 10 g of feed/day during the first week, the first week's intake of selenium would be 3.5 γ at the level of 0.05 ppm and 70 γ at the level of 1 ppm. From the observation that one week of feeding 1 ppm of selenium delayed symptoms by only about 7 days, it is apparent that only a small fraction of the administered selenium was utilized for this purpose. Since these small amounts are very probably completely absorbed, it may be deduced that the tissues have a limited capacity for synthesizing and storing the biologically active form of selenium.

Antioxidant study. The results of two experiments in which the antioxidant Ethoxyquin[8] (1, 2-dihydro-6-ethoxy-2, 2, 4-trimethylquinoline) was tested for its ability to prevent exudates are shown in the accompanying Table. In the first experiment, the basal soybean protein diet containing only 1% of lard produced a high incidence of exudates. Ethoxyquin completely prevented the exudates as did also DL-α-tocopheryl acetate and selenium dioxide. In the second experiment (Groups 11–14), the dietary supplements were not added until the groups had been on the basal diet for 7 days. This was done further to deplete the chicks of vitamin E and thus reduce the possibility that the action of the dietary antioxidant was through its sparing effect on residual tissue tocopherol. As can be seen, the Ethoxyquin was again very effective; only one chick in the group had exudative diathesis. Another antioxidant, 5-*n*-pentadecyl-resorcinol, which was found to be as active as α-tocopherol in reactivating aged preparations of cytochrome reductases[9], had no effect on the syndrome at the level of 0.05% of the diet (limited supply prevented further testing). The positive results obtained with Ethoxyquin are in agreement with reports by MACHLIN *et al.*[10].

Influence of Ethoxyquin on the Incidence of Exudative Diathesis

Experiment No.	Group No.	Diet	No. of exudates[a]	Average weight 21 days (g)
1	7	2343 (containing soybean protein)	7^{10}	225
	8	2343 + 0.01% DL-α-tocopheryl acetate	0^{10}	249
	9	2343 + 0.33 ppm Se (as SeO_2)	0^{10}	254
	10	2343 + 0.1% Ethoxyquin	0^{10}	190
2	11	2304 (containing Torula yeast)	9^{10}	163
	12	2304 + 0.01% DL-α-tocopheryl acetate	0^{9}	199
	13	2304 + 0.33 ppm Se (as SeO_2)	0^{9}	179
	14	2304 + 0.1% Ethoxyquin[b]	1^{10}	171

[a] After 32 days of experimental feeding. The superscripts represent the number of chicks in the group.
[b] Ethoxyquin was omitted the first 7 days.

E. SØNDERGAARD, J. G. BIERI[11], and H. DAM

Department of Biochemistry and Nutrition, Polytechnic Institute, Copenhagen (Denmark), July 27, 1960.

[7] J. G. BIERI, World's Poultry Sci. J. *16*, 245 (1960).
[8] «Santoquin», Monsanto Chemical Co., St. Louis, Mo., U.S.A.
[9] C. J. POLLARD and J. G. BIERI, J. biol. Chem. *235*, 1178 (1960).
[10] L. J. MACHLIN, R. S. GORDON, and K. H. MEISKY, J. Nutr. *67*, 333 (1959). Also, personal communication.
[11] Fulbright Research Scholar 1959–1960. Permament address: National Institutes of Health, Bethesda (Maryland).

Zusammenfassung

Bei Fütterung von Küken mit einer Vitamin-E-freien Nahrung unter Zugabe von 0,1–1 ppm Selen in der ersten Woche wurde das Auftreten exsudativer Diathese 2–7 Tage hinausgeschoben. Es wird deshalb angenommen, dass die biologisch aktive Verbindung von Selen nur geringfügig deponiert wird.

Die von amerikanischen Forschern gefundene Schutzwirkung von Ethoxyquin gegen exsudative Diathese wird bestätigt.

Effects of Selective Intracranial Section and Stimulation of Vago-Accessory Roots I. Afferent Fibers from Lungs and Aortic Area

The effects of intracranial section of vagal and/or accessory (bulbar and spinal) roots as well as of electrical stimulation of their central stumps have been studied in 23 normal or midpontine dogs with the following results: (i) Bilateral section of the vagal root causes the appearance of the typical respiratory patterns which normally follow bilateral division of the vagal common trunk, and completely abolishes the reflex responses to over-inflation and over-deflation of the lungs. However, bilateral section of bulbar and/or spinal accessory nerve roots does not influence the previous patterns of breathing either preceding or following bilateral section of vagal root, nor are the reflex responses to volume changes of the lungs affected. (ii) Both positive and negative respiratory effects induced by low (10–30/sec) and high (100–300/sec) frequency stimulation of the central stump of the vagal common trunk[1] are no longer present after intracranial section of ipsilateral vagal root, and are duplicated by stimulation (with the same parameters) of the latter, while stimulation of bulbar and/or spinal accessory nerve roots is without apparent effects on respiration, over a large range of frequencies and voltages. (iii) The hypotensive response evoked by electrical stimulation of the central stump of the vagal common trunk (more marked on the left side), due to the activation of depressor fibers coming from the aortic arch or subclavian artery, is completely abolished by intracranial section of the ipsilateral vagal root. Moreover, stimulation of the central stump of the bulbar accessory root fails to induce any circulatory effects.

The above results seem to indicate that the accessory nerve roots do not contain afferent fibers from the lungs or the aortic area. These enter the medulla only through the vagal root. The clusters of ganglion cells scattered along the accessory nerve roots[2] are probably concerned with the proprioceptive control of the striate muscles innervated by the external (spinal) and internal (bulbar) *rami* of the accessory nerve.

L. Sperti and E. Xamin

Istituto di Fisiologia dell'Università di Padova (Italy), August 1, 1960.

Riassunto

Le radici bulbare e spinale del nervo accessorio non contengono fibre afferenti provenienti dal territorio polmonare e dall'area aortica. Queste entrano nel bulbo esclusivamente con la radice del nervo vago. Le cellule gangliari contenute nelle radici dell'accessorio sono probabilmente in relazione con il controllo propriocettivo dei muscoli striati innervati dai rami esterno (spinale) ed interno (bulbare) di questo nervo.

[1] Å. Liljestrand, Physiol. Rev. *38*, 691 (1958).

[2] C. U. Ariëns Kappers, G. C. Huber, and E. C. Crosby, *The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, including Man*, Vol. *1* (The MacMillan Company, New York 1936), p. 589.

Effects of Selective Intracranial Section and Stimulation of Vago-Accessory Roots II. Efferent Cardio-inhibitory Fibers

The effects of intracranial section of vagal and/or bulbar accessory roots, as well as of electrical stimulation of the peripheral stumps of these roots, have been studied in 21 normal or decerebrate dogs with the following results: (i) Electrical stimulation of either vagal or bulbar accessory root induces, at almost the same threshold value, a definite bradycardia; increasing current intensities lead-on stimulation of either nerve, although more readily of the former-to cardiac arrest. No effects on cardiac rhythm have been observed on stimulation of the spinal accessory root. (ii) The electrical stimulation of a rather large medullary area including the dorsal motor nucleus of the vagus nerve causes bradycardia or cardiac arrest, according to the current intensity and to the electrode position. After section of the ipsilateral vagal root, it is still possible to obtain, from the same points, cardio-inhibitory responses, though they are less marked. This residual effect is completely abolished by the section of the ipsilateral bulbar accessory root. (iii) In the normal animal, bilateral section of the vagal root completely releases the cardiac rhythm from the tonic inhibitory restraint, while bilateral division of the bulbar accessory root does not significantly affect it, either when it is performed before or after vagal root section. On the other hand, in those decerebrate preparations which displayed a marked degree of bradycardia, bilateral division of the bulbar accessory root was always followed by a conspicuous acceleration of the cardiac rhythm in both cases.

The above results seem to indicate that both vagal and bulbar accessory roots carry efferent cardio-inhibitory fibers, the former to a rather larger extent; those carried by the vagal root seem to be the ones primarily concerned in the maintenance of the so-called vagal tone in the normal animal while the accessory component seems to be, at rest, largely dispensable. During the severing of the vagal root, we cannot rule out the possibility of accidental lesions of the IX nerve root, as well, and of its proprioceptive fibers; this might explain the absence of cardio-inhibitory tone in the accessory bulbar root in the normal animal. But, whether the activity of the bulbar accessory root, observed in the decerebrate animal, is reflex (from the IX nerve) or automatic, it seems, in either case, to be the result of the increased activity of the cardio-inhibitory centre, probably due to a release phenomenon.

L. Sperti and E. Xamin

Istituto di Fisiologia dell'Università di Padova (Italy), August 1, 1960.

Riassunto

Fibre cardio-inibitrici sono contenute non solo nella radice del X° nervo, ma anche nella radice bulbare dell'accessorio, seppure in grado minore. Mentre nel preparato normale le fibre cardio-inibitrici dell'accessorio non sembrano prendere parte al mantenimento del cosidetto «tono vagale», nell'animale decerebrato sono responsabili, almeno in parte, del notevole grado di bradicardia che caraterizza questo preparato.

Some Observations about Effects of Isologous Splenic Cells on Lethally Irradiated Mice

Since MAKINODAN *et al.*[1] described that 95% of the mice exposed to 950 r of X-rays survived when treated immediately after irradiation with isologous bone marrow or isologous splenic cells (ISpC), some observations concerning the later fate of the survivors seemed to be desirable. A short report is given here about the response of tissue respiration and aerobic glycolysis, of blood cell counts and of the skin injury in course of the recovery of ISpC-treated animals.

Male CBA-black (inbred) mice averaging 20 g were divided into 3 groups of 30 animals and exposed to X-irradiation (180 kV, 10 mA, filters 1 mm Al and 0.5 mm Cu, dose rate 45 r/min) in a box maintaining an equivalent dose 900 r for each animal. Within 4 h after irradiation, each mouse of the first two groups received 40×10^6 normal ISpC intravenously (splenic pulpa of normal CBA-mice was carefully suspended in the solution used for measurements of respiration and the number of nucleated cells was estimated in a hemocytometer). The first of these two groups served for the record of mortality incidence, the second for measurements of the tissue metabolism. The irradiated mice of the third group remained untreated and control incidence of mortality was recorded here. Another group of normal non-irradiated and untreated mice offered comparative values for metabolic measurements and blood cell counts. The animals were allowed free access to artificial Larson's diet and water.

The protection afforded 900 r-isologous spleen treated mice (Fig. 1) was similar to that reported in [1]. The necropsies of the untreated mice and of the ISpC-mice which died early, showed that all deaths were caused by severe gastrointestinal damage. In contrast, in the later deaths of treated animals (120th day), no such symptoms could be detected. The tissue respiration (measured by the indirect Warburg's method) and aerobic glycolysis (measured by bicarbonate estimation) of both intestinal mucosa and spleen (slicing according to [2], conditions of measurements as described in [3]) in treated animals were approximatively the same as in normal mice (Fig. 2) and rather reduced in comparison with untreated stickish mice, although on the same day of the experimental period the blood cell counts of ISpC-animals were significantly altered. Autopsies showed that gastrointestinal

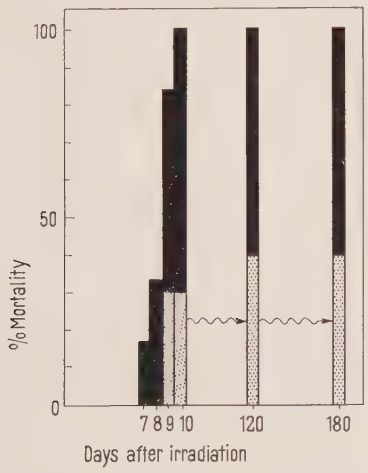


Fig. 1. Mortality of CBA-mice after 900 r-irradiation. Full columns: untreated mice. Dotted: ISpC- treated mice.

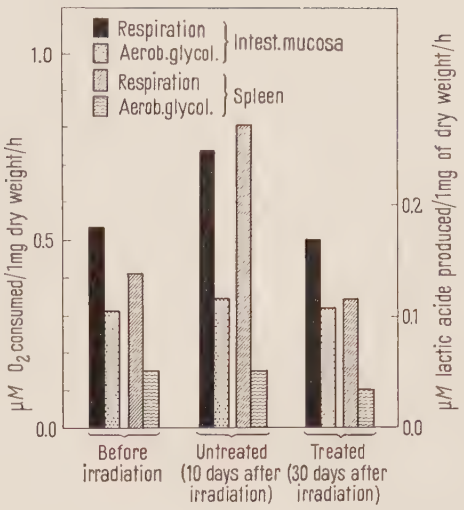


Fig. 2. Respiration and aerobic glycolysis of intestinal mucosa and spleen
(The symbols μM mean here correctly micromoles, i.e. μmoles).

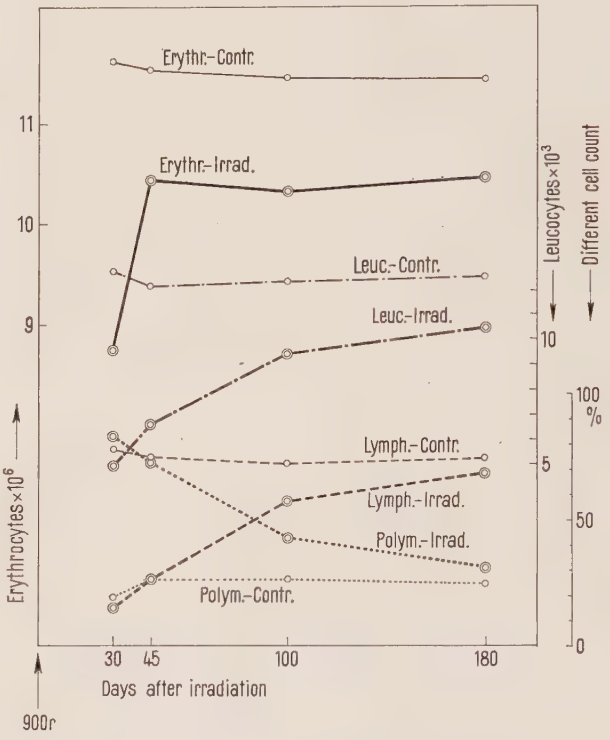


Fig. 3. Erythrocytes, leucocytes, and differential counts of ISpC-treated and untreated mice

[1] I. MAKINODAN, N. GENGOZIAN, and I. C. SHEKARCHI, J. nat. Cancer Inst. *20*, 591 (1958).
[2] J. FIELD, in R. VAN POTTER, *Cellular Respiration, Methods in Medical Research*, Vol. I. (The Year Book Publ., Chicago), p. 289.
[3] J. RERABEK, Nature, in press.
[4] E. S. G. BARRON, in A. HOLLAENDER, *Radiation Biology*, Part I (McGraw-Hill), p. 283.
[5] T. S. ARGYRIS, Amer. J. Anat. *94*, 439 (1954).
[6] T. S. ARGYRIS, Anat. Rec. *126*, 1 (1956).
[7] H. B. CHASE, J. Morphol. *84*, 57 (1949).

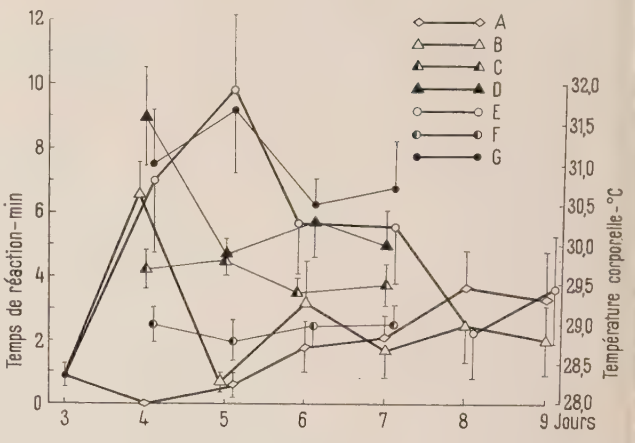
mucosa of mice sacrified for measurements was normal or only slight hyperemic in comparison with severe hemorrhagies in untreated mice.

The recovery of the leucopenia (Fig. 3) was slower than that of the anemia (the lowered hemoglobine values were not plotted) but was quite significant and only slight differences persisted on the 180th day of observation. The same progress showed the initial deep lymphopenia and the granulocytosis which was characterized by high values of polymorphonuclear neutrophils; occurrence of basophils and of irritation cells was recorded in the incipient stage too. In contrast, no recovery could be observed in respect of the skin lesion: the treated mice began to turn gray on the 40th day and, at the end of the observation period, they were deprived of the hair pigment.

Thus, the tissue respiration, which according to Barron[4] is altered after X-irradiation, as well as the changes in the occurrence of formed blood elements seem to be beneficially influenced by incorporation of ISpC, whereas the damage of the hair follicles[5–7] remains unrecovered.

J. Rerabek

Laboratory of Radiation Biology, Academy of Agricultural Sciences, Prague (Czechoslovakia), June 30, 1960.



Temps moyen pour l'acte de rapporter les jeunes dans le nid: A: femelles de contrôle; B: femelles refroidies dans des récipients de 2 l; E: femelles refroidies dans des récipients de 5 l. Température corporelle moyenne: C: à la cessation du refroidissement et D: au début de la remise des jeunes dans le nid, chez les femelles refroidies dans un récipient de 2 l; F: à la cessation du refroidissement et G: au début de la remise des jennes dans le nid, chez les femelles refroidies dans un récipient de 5 l.

Zusammenfassung

Röntgenbestrahlten CBA-Mäusen (Dosis 900 r) wurden je 40×10^6 isologe kernhaltige Milzzellen (ISpC) intravenös injiziert. Die Mortalität sank im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 1) ähnlich wie in den Versuchen Makinodans *et al.*[1]. Atmung und aerobe Glykolyse der Darmschleimhaut und Milzpulpa der ISpC-Mäuse standen den Normalwerten nahe (Abb. 2), obwohl zur gleichen Zeit das Blutbild auf Strahlungsschäden deutete. Die anfängliche Anämie wurde schneller normalisiert als die Leukopenie, gegen Ende der Beobachtungszeit kehrten jedoch die relative Lymphopenie wie auch die Granulozytose beinahe auf Normalwerte zurück (Abb. 3). Das durch Beschädigung der Haarfollikel bedingte Ergrauen der Tiere blieb hingegen durch ISpC-Behandlung unbeeinflusst.

Effet de l'hypothermie modérée sur le comportement maternel de la rate

Dans ce travail on a observé l'influence de l'hypothermie modérée sur le comportement maternel de la rate au cours des premiers jours après la mise bas. Ainsi on a examiné, d'une façon indirecte, dans quelle mesure ce degré d'hypothermie trouble la fonction du système nerveux central qui coordonne ce comportement instinctif.

Le comportement maternel a été examiné par «la méthode des réactions spontanées à plusieurs stimuli», qui nous permet d'examiner le degré d'attraction effectué sur la mère, d'une part, par ses petits qui ont été enlevés du nid et, d'autre part, par la nourriture ou par une autre femelle qui se trouve dans la cage voisine. Le temps qui s'écoule du commencement de l'expérience jusqu'à la première réaction de la femelle à n'importe lequel de ces stimuli est désigné comme temps de réaction. Cette méthode a été décrite en détail dans nos communications antérieures[1,2].

Pour ces expériences, nous avons divisé les femelles en trois groupes. Le premier groupe, composé de 5 paires de rates (animaux de contrôle), a été examiné à l'aide de notre test, dans des conditions normales, une fois par jour, du troisième au neuvième jour après la parturition. Les femelles du deuxième groupe (7 paires) furent également soumises au test le troisième jour après la parturition dans des conditions normales, puis à partir du quatrième au septième jour, elles sont soumises une fois par jour à l'hypothermie jusqu'à la température corporelle d'environ 30°C. Ce degré d'hypothermie est atteint en moins d'une heure par le confinement de chaque animal dans un bocal de 2 l entouré de glace pilée. Après une série de quatre refroidissements, nous avons continué d'observer le comportement de ces animaux en normothermie au cours des deux jours suivants. Les femelles du troisième groupe (7 paires) furent refroidies et observées durant le même nombre de jours après la mise bas que pour les femelles du groupe précédent. Chez celles-ci l'hypothermie de 30°C environ a été provoquée par le refroidissement dans des bocaux de 5 l; le confinement ayant duré plus d'une heure et demie.

Les résultats, illustrés par la Figure, montrent que les femelles du deuxième groupe commencent à exécuter les actes maternels caractéristiques («retrieving», soins des jeunes) presque dès la cessation du refroidissement, tout en étant encore en hypothermie (Fig. B).

Chez les femelles du troisième groupe, refroidies dans des récipients de plus grande capacité, le temps de réaction pour ramener les petits dans le nid est plus long que chez les femelles du groupe précédent (Fig. E). La différence est particulièrement grande après le deuxième refroidissement.

La façon de rapporter les jeunes diffère, chez toutes les femelles refroidies, de celle des femelles témoins. Alors que les animaux témoins replacent leurs petits dans le nid immédiatement l'un après l'autre, les rates hypothermiques accomplissent cette action à intervalles assez longs. L'attitude des femelles refroidies, envers la nourriture et envers la rate dans l'autre cage, diffère aussi de la normale. Ces femelles, étant encore en hypothermie, ont entr'elles des

[1] J. Arnovljević-Branković, et V. L. Vidović, Arch. Sci. physiol. *12*, 161 (1959).

[2] V. Spužić, J. Arnovljević-Branković et V. L. Vidović, Acta neurologica psychiatrica belgica *60*, 247 (1960).

rapports pacifiques, qui à mesure que monte leur température corporelle, cèdent la place à des rapports hostiles; cependant ils n'ont pas la même intensité qu'entre les femelles n'ayant pas été soumises à l'hypothermie.

A la restitution de la température corporelle normale, presque toutes ces femelles se comportent tout à fait normalement.

Conclusion. Le comportement maternel des rates, refroidies jusqu'au même degré d'hypothermie par le confinement, dans des récipients de diverses capacités, a été examiné par «la méthode des réactions spontanées à plusieurs stimuli».

Les changements dans le comportement maternel sont plus prononcés chez les femelles qui étaient soumises au refroidissement plus long dans le récipient de 5 litres que chez celles refroidies dans le récipient de 2 litres.

V. L. Vidovič et
J. Arnovljevič-Brankovič

Institut de recherches médicales de l'Académie serbe des Sciences, Belgrade, le 22 juillet 1960.

Summary

The maternal behaviour in the female white rat was ascertained by the method of spontaneous reactions to several stimuli.

The observed rats were divided into two groups, and each of them was refrigerated once a day, by the method of detension, from the fourth to the seventh day after parturition, the body temperature attained being, on an average, 30°C. Females of the first group were refrigerated in recipients of the capacity of 2 l, and females of the second group in recipients of the capacity of 5 l.

Disturbances of maternal behaviour were much more pronounced in the females refrigerated in recipients of the greater capacity than of those refrigerated in smaller recipients.

STUDIORUM PROGRESSUS

Correction des erreurs de mesure en microphotométrie

La microphotométrie est le résultat de l'application à la microscopie des techniques et procédés spectrophotométriques[1,2,3]. Si la spectrophotométrie classique ne présente que peu d'incertitudes expérimentales, il n'en est pas de même de la microphotométrie qui en est, en quelque sorte, une extrapolation. Les flux lumineux sont faibles, les structures complexes et les causes physiques d'erreur nombreuses et d'importance redoutable. Les dimensions des objets microscopiques dont on désire mesurer le coefficient de transmission aux fins d'une analyse quantitative physico-chimique sont souvent comparables à la longueur d'onde de la radiation utilisée. Diffraction, diffusion, réfraction introduisent dans les mesures *des erreurs qui peuvent rendre sans valeur les résultats obtenus avec le plus grand soin.* Ajoutons à ces trois causes d'erreurs la forme des objets mesurés, les variations d'épaisseur, même faibles, de la préparation d'un point à un autre; citons en outre les erreurs d'homogénéité et de recouvrement, ainsi que celles dues au manque de linéarité de la plupart des systèmes photométriques. On comprendra sans difficulté que si l'on désire obtenir des résultats expérimentaux valables, il est indispensable de corriger ces résultats[4]. Ces corrections doivent porter sur les points suivants:

1) diffusion; 2) variations d'épaisseur; 3) homogénéité et recouvrement; 4) forme des objets; 5) diffraction; 6) diffraction et indice; 7) linéarité.

Les calculs de correction des résultats sont longs, malgré les très appréciables commodités des formules de synthèse et des graphiques correspondants. Les corrections calculées pour le domaine visible, radiations de longueur d'onde moyenne de 500 mμ sont aussi valables sans de grosses modifications dans le proche ultra-violet. En effet, on tend actuellement à étendre le domaine spectral intéressant la microphotométrie dans la direction des rayonnements ultra-violets. Il importe de se souvenir que les résultats de mesures microphotométriques en lumière ultra-violette, tout en étant entachés des mêmes erreurs que ceux des mesures dans le domaine visible, peuvent être totalement faussés par des phénomènes imprévisibles de fluorescence. Cette fluorescence peut être due non seulement aux substances intéressant l'expérimentateur, mais également à la préparation elle-même (tissus, membranes cellulaires, produits de fixation, etc.).

Beaucoup d'expérimentateurs, dans un désir très compréhensible d'alléger leur travail, font appel à des dispositifs d'enregistrement des résultats qui vont du simple galvanomètre enregistreur au système «Flying-Spot» de la télévision[5,6]. Ces dispositifs compliquent dans beaucoup de cas l'instrumentation, sans conférer aux résultats une valeur scientifique supérieure, du fait que dans chaque cas, et pour tous les points de mesure, les corrections sont indispensables.

Les calculs de corrections sont basés sur l'observation minutieuse de chaque point de mesure, et rien ne saurait remplacer l'expérimentateur dans cette fonction de juge d'une «situation microphotométrique» dans la préparation qu'il place sous son microscope.

Rappelons également qu'il est pratiquement impossible pour des raisons physiques d'attribuer une valeur quelconque aux résultats de mesures microphotométriques d'objets dont les dimensions sont inférieures à environ 1,2 fois la longueur d'onde du rayonnement utilisé. Pour $\lambda = 500$ mμ, cela nous impose comme limite inférieure dans l'échelle des dimensions d'objet: 0,6 μ. Pour $\lambda = 200$ mμ, domaine ultra-violet, limite 0,24 μ.

L'application des procédés statistiques et du calcul des probabilités aux mesures microphotométriques pourrait laisser croire que l'on peut éviter les calculs de correction. Il apparaît immédiatement que vu les écarts considérables qui peuvent exister entre les résultats de mesures, le nombre des cas examinés doit être élevé, le nombre des points de mesure pouvant atteindre plusieurs milliers, pour que l'on puisse égaler la valeur de la déviation standard SD à l'erreur technique due à l'appareillage. Le calcul de la déviation standard comporte la sommation

$$\sum_{1}^{n} (\overline{T} - T_i)^2$$

où n est le nombre de cas; $\overline{T}$ est le coefficient moyen de transmission; $\overline{T} = \sum T_i/n$; T_i est le coefficient de transmission au point i.

[1] R. C. Mellors, *Analytical Cytology* (McGraw Hill Book Company Inc., New York 1955).

[2] A. H. Bennett, H. Jupnick, H. Osterberg et O. W. Richards, *Phase Microscopy* (John Wiley and Sons Inc., New York 1951).

[3] F. H. Kasten, Exp. Cell Res. *19*, 93 (1960).

[4] W. Grampp and O. Hallen, Exp. Cell Res. *19*, 83 (1960).

[5] T. Caspersson, Skand. Arch. Physiol. *73*, Suppl. 8, 1 (1936).

[6] K. Antenen, Exper. *14*, 190 (1958).

Les calculs correspondants sont en définitive encore plus longs et fastidieux que ceux des corrections diverses que nous proposons, et la valeur scientifique des résultats peut être, malgré la statistique, très réduite: en effet, si nous supposons que tous les *facteurs*, sauf le coefficient de transmission, restent *rigoureusement semblables*, nous avons toujours dans les mesures une *erreur systématique*. Cette erreur systématique comprend des facteurs:

de type *multiplicatif* k (forme, diffraction);

de type *additif* a (diffusion, recouvrement).

Soient les mesures T_1, T_2, T_3, ... T_n. En réalité, dans les conditions idéales précédemment décrites (constance des facteurs d'erreur), on a

$$k\,T'_1+a, \quad k\,T'_2+a, \quad k\,T'_3+a, \ldots \quad k\,T'_n+a$$

le calcul statistique nous donne une valeur moyenne probable:

$$\boxed{T = \overline{[k\,\overline{T'}+a]} \pm \mathrm{SD}.}$$

On voit donc que le terme $\overline{T'}$, qui seul nous intéresse, est toujours accompagné des facteurs k et a. Le terme $\overline{T'}$ est celui sur lequel doivent être basés tous les calculs de la concentration chimique qui constituent le but final de la plupart des travaux microphotométriques. Il importe donc de connaître les termes k et a pour réduire la valeur observée du coefficient de transmission à sa valeur réelle (calculs de correction).

On pourrait supposer que les mesures relatives échappent à cette nécessité d'une correction; il n'en est rien, et voici pourquoi.:

Soient les mesures T_1 et T_2 qui sont en réalité

$$\boxed{k\,T'_1+a \quad \text{et} \quad k\,T'_2+a\,.}$$

Dans tous les cas, sauf si $k = 1$ et $a = 0$, ce qui est irréalisable pratiquement, on peut écrire

$$\boxed{\frac{T'_1}{T'_2} \neq \frac{k\,T'_1+a}{k\,T'_2+a}\,.}$$

En microphotométrie, on travaille souvent à l'aide de deux longueurs d'onde différentes sur le même objet:

Soient les mesures T_{λ_1} et T_{λ_2} qui sont en réalité

$$\boxed{k_1 T'_{\lambda_1}+a_1 \text{ et } k_2 T'_{\lambda_2}+a_2\,.}$$

Le rapport de ces grandeurs est toujours différent de $T'_{\lambda_1}/T'_{\lambda_2}$. Prenons maintenant un autre point de mesure avec lequel on désire effectuer une comparaison. On a, comme précédemment pour ce deuxième point

$$\boxed{k_1 T^*_{\lambda_1}+a_1 \text{ et } k_2 T^*_{\lambda_2}+a_2\,.}$$

Quels que soient les rapports calculés, le résultat est différent de celui que nous recherchons, car il est impossible d'éliminer les termes k_1, k_2, a_1, a_2.

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{T'_{\lambda_1}}{T'_{\lambda_2}} &\neq \frac{k_1\,T'_{\lambda_1}+a_1}{k_2\,T'_{\lambda_2}+a_2} \\ \frac{T^*_{\lambda_1}}{T^*_{\lambda_2}} &\neq \frac{k_1\,T^*_{\lambda_1}+a_1}{k_2\,T^*_{\lambda_2}+a_2} \\ \frac{T'_{\lambda_1}}{T^*_{\lambda_1}} &\neq \frac{k_1\,T'_{\lambda_1}+a_1}{k_1\,T^*_{\lambda_1}+a_1} \end{aligned}} \quad \text{etc.}$$

Si les mesures microphotométriques sont effectuées dans des conditions rigoureusement identiques, sur des objets également identiques, les valeurs observées des coefficients de transmission peuvent conduire à l'établissement d'une valeur moyenne sur laquelle on effectuera un ensemble unique de corrections, valables pour tous les objets mesurés. Il est donc possible d'affirmer que, dans tous les cas, les mesures microphotométriques précises nécessitent des calculs de corrections. Nous avons établi un ensemble de graphiques et de tableaux qui permettent d'apporter aux résultats expérimentaux les corrections nécessaires. Cet ensemble, et les calculs qui s'y rapportent, étant trop vaste pour trouver place dans un article introductif comme celui que nous présentons ici, nous nous bornerons à fournir un exemple pratique de mesure et de correction du résultat.

Exemple. 1) *Données de l'observation.* Nous observons une préparation d'épaisseur moyenne 8 μ, contenant un objet sphérique de diamètre 4 μ (rayon 2 μ). La mesure du coefficient de transmission, exécutée avec un faisceau de lumière monochromatique 500 mμ, à l'aide d'un objectif achromatique d'ouverture numérique 0,65 donne le résultat 37,2%. La tache d'analyse a un rayon égal à 2,25 μ (⌀ 4,5 μ) et les indices de la préparation et de l'espace frontal de l'objectif sont respectivement $1{,}5 = n_1$ et $1{,}0 = n_2$.

La mesure du coefficient moyen de transmission $\overline{T_E}$ normalisé donne $T_E = 40\%$. Pour cette mesure, le rayon du faisceau d'analyse a été porté à 40 μ (80 μ ⌀).

2) *Correction de linéarité:* résultats: 37,2% → 24,2%;. 40% → 27%. Les résultats 24,2% et 27% sont les résultats bruts.

3) *Correction de diffusion.* $\varepsilon = 0{,}64$. L'erreur atteint donc 64% et le coefficient de transmission réel est plus faible que 24,2% de 64% de sa valeur. Le coefficient réel de transmission, non encore corrigé des erreurs de recouvrement, d'homogénéité, de diffraction et d'indice est donc $24{,}2 \cdot [100 - 64]:100 = 8{,}7\%$.

4) *La partie centrale mesurée n'est pas homogène*, puisque le faisceau déborde autour de l'objet et que l'épaisseur de l'objet est inférieure à celle de la préparation. La correction d'*homogénéité et de recouvrement* donne, en tenant compte de $\overline{T_E} = 27\%$, au lieu de 8,7%, la valeur 7,9%.

5) La *correction de diffraction et d'indice* montre que le résultat de la mesure est trop élevé de 2,8% de sa valeur. Après correction, on obtient la valeur 7,7%.

6) *La forme sphérique* entraîne la nécessité d'une correction importante puisque le coefficient de transmission d'une sphère absorbante passe de 100%, lorsque les rayons sont tangents à la sphère, à T_E% pour les rayons centraux. Nous observons donc une valeur moyenne du coefficient de transmission qui est, dans notre exemple, 7,7%. La valeur centrale du coefficient de transmission est dans ce cas de 3,3% au lieu de 7,7%.

Seule cette *valeur centrale* $T_{\text{centrale}} = 3{,}3\%$ peut être utilisée pour des déterminations de concentrations chimiques, car elle est définie pour une épaisseur connue de l'objet (épaisseur = diamètre).

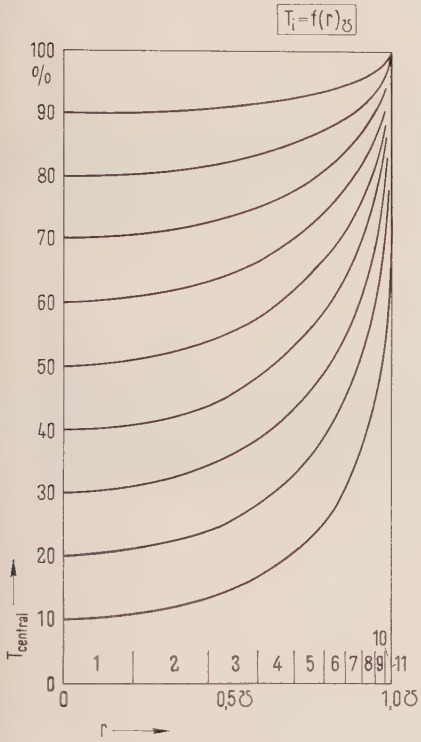
On remarque que le résultat de la mesure, même corrigé de l'erreur de linéarité (24,2%) est faux de $24{,}2/3{,}3 \cdot 100 = 734\%$.

[7] Des copies du texte original complet en nombre limité sont à la disposition des intéressés.

[8] Adresse présente de l'auteur: «La Rotonde», Bévilard BE (Suisse).

Pour conclure, mentionnons que ces calculs font appel aux théories physiques suivantes: a) diffusion; b) absorption; c) décroissance exponentielle et valeur moyenne des fonctions correspondantes; d) diffraction par des écrans circulaires; e) réfraction et déformation correspondante des lobes de figures de diffraction; f) circuits électroniques non linéaires.

Nous avons étudié en outre le problème de l'automatisme [5,6] en microphotométrie et avons pu établir que l'automatisation d'un microphotomètre ne peut se faire qu'au dépens de la précision des mesures ou de la rapidité du travail, sans pour cela offrir des garanties accrues de validité des résultats scientifiques obtenus[7].



Courbes des valeurs du coefficient de transmission localisé en fonction de la distance à l'axe de symétrie, dans le cas d'un objet sphérique de coefficient de transmission axial donné.

J. P. Viret[8]

Laboratoire de Microscopie appliquée Wild, Heerbrugg (Suisse), le 8 janvier 1960.

Summary

The author deals with the errors occurring in microphotometric measurements and their correction. Even in measurements for comparative purposes, they are inavoidable.

STUDIORUM PROGRESSUS

Serologische Versuche zum Nachweis von «Taraxein»

Einleitung. Die schon im Altertum von der hippokratischen Schule geäusserte Ansicht einer humoralen Ätiologie der Geisteskrankheiten hat sich im Zeitalter der exakten Wissenschaften nur zögernd einzuführen vermocht. Versuche, die Pathogenese endogener Psychosen durch somatische Veränderungen zu begründen, sind zwar schon vor Ende des letzten Jahrhunderts von Griesinger[1] und Thudichum[2] unternommen worden; es waren jedoch erst die auf den frühen Befunden von Buscaino[3], Georgi[4], Beringer[5], Gjessing[6] und anderen aufbauenden Untersuchungen der letzten 2 bis 3 Jahrzehnte, welche die Vorherrschaft der psychopathologischen und hirnanatomischen Betrachtungsweise brachen und zur biochemischen Erforschung der Psychosen anreizten. Eine nicht geringe Rolle spielten dabei auch die seit jener Zeit und bis heute in stets sich mehrender Zahl entdeckten Halluzinogene, meist pflanzliche Indolalkaloide und ihre chemischen Abwandlungsprodukte. Deren Einnahme ermöglicht es, bei normalen Probanden modellmässig eine vorübergehende Psychose zu erzeugen und deren Mechanismus und Symptomatologie zu studieren.

Die heutige Situation der biochemischen Schizophrenie-Forschung ist charakterisiert durch eine Vielfalt «konkurrierender» Arbeitshypothesen, welche die Pathogenese dieser Erkrankung durch Stoffwechselstörungen – sei es im Bereiche niedermolekularer Körper (Amine, Indole, Catechole usw.), sei es im Bereiche hochmolekularer Wirkstoffe (Hormone, Eiweisse, insbesondere Enzyme) – zu erklären versuchen. Keine dieser Hypothesen ist bisher über das Stadium unbewiesener Annahmen hinaus gediehen[7].

Die 1957 von Heath[8] vorgebrachte «Taraxein»-Hypothese durfte eine Zeitlang als besonders attraktiv gelten, schien es doch erstmals gelungen, aus Körperflüssigkeiten Schizophrener einen chemisch umschreibbaren Stoff, genannt Taraxein, zu isolieren, der im Modellrauschversuch an gesunden Freiwilligen kurzfristig zu einem schizophrenieähnlichen Zustand führt. Taraxein habe die Eigenschaft einer Phenolase und soll zur Bildung abartiger, toxischer Stoffwechselprodukte führen oder indirekt durch Beeinflussung der Blut-Hirnschranke wirken[9]. Es wird bei der Fraktionierung der Serumeiweisse mittels Ammoniumsulfat neben Coeruloplasmin in der Gruppe der α-2-Globuline erhalten. Sein Molekulargewicht soll nach Heath und Martens etwas grösser sein (etwa 180000) als dasjenige von Coeruloplasmin (etwa 150000)[10]. Als Eiweisskörper müsste Taraxein antigen wirken.

Mit Hilfe der Immunelektrophorese ist es möglich, Coeruloplasmin neben weiteren 18–19 Eiweissfraktionen nachzuweisen[11–13]. Die Methode gestattet, bei Verwendung nativen Serums als Antigengemisch, niedrige Eiweiss-Konzentrationen bis etwa 10 mg% (entsprechend 0,1 γ pro Ansatz) zu erfassen[14]. Auf Grund dieser Überlegungen schien es gegeben, im Serum Schizophrener eventuell vorhandenes Taraxein immunelektrophoretisch

[1] R. Griesinger, *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten* (Wreden, Braunschweig 1845).

[2] J. W. L. Thudichum, *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain* (Balliere, Tindall and Cox, London 1884).

[3] V. M. Buscaino, Riv. pat. nerv. ment. *27*, 178 (1922).

[4] F. Georgi, Arch. Psychiat. *71*, 55 (1924).

[5] K. Beringer, *Der Mezcalinrausch* (Springer, Berlin 1927).

[6] R. Gjessing, Arch. Psychiat. *96*, 319 (1932).

[7] Zusammenfassende Übersicht siehe S. S. Kety, Science *129*, 3362 (1959).

[8] R. G. Heath, S. Martens, B. E. Leach, M. Cohen und C. Angel, Amer. J. Psych. *114*, 14 (1957).

[9] R. G. Heath, Internat. Rev. Neurobiol. *1*, 300 (1959).

[10] R. G. Heath und S. Martens, persönliche Mitteilung.

[11] P. Grabar und C. Williams, Biochem. biophys. Acta *10*, 193 (1953).

[12] J. J. Scheidegger, Int. Arch. Allergy *7*, 103 (1955).

[13] J. Uriel, H. Gotz und P. Grabar, J. suisse Méd., Suppl. *14*, 431 (1957).

[14] E. Gugler, G. von Muralt und R. Buetler, Schweiz. med. Wschr. *89*, 703 (1959).

festzustellen; dies erachteten wir für umso wichtiger, als sich die Angaben über die Nachweisbarkeit des Taraxeins bei Schizophrenen in der Literatur stark widersprechen[8, 15–21].

Neben der Immunelektrophorese bedienten wir uns der passiven Hämagglutination[22] und der Latex-Agglutinationsmethode[23]. Vor allem bietet erstere den Vorteil, dass noch kleinere Antigenmengen – 0,03 γ – bestimmt werden können.

Material und Methode. Serum von 13 nicht behandelten akut Schizophrenen wurde gemischt und tiefgefroren aufbewahrt. Mit der elektrophoretischen Bestimmung nach Tiselius konnten keine von der Norm abweichenden Befunde des Serumeiweissgehalts erhoben werden: Albumin = 58,1; Globuline: α_1 = 4,8; α_2 = 7,5; β_1 = 9,6; β_2 = 4,0; γ = 16,0 rel.%[24].

3 Kaninchen wurden nach folgendem Schema immunisiert: 1. Tag: pro Tier 2 subkutane Injektionen à 2 ml einer Emulsion von Serum und Freundschem Adjuvans (complete) 1:1. – 4. Tag: pro Tier 4 subkutane Injektionen à 2 ml einer Emulsion von Serum und Freundschem Adjuvans (incomplete) 1:1. – Wiederholung am 8. und 22. Tag. Entblutung am 28. Tag in Barbitursäurenarkose; das Serum eines Kaninchens zeigte im Kontrollversuch gegen normales Menschenserum 14 Präzipitationslinien (Abb. 1).

Dieses «Anti-Total-Schizophrenenserum» wurde mit menschlichem Normalserum abgesättigt, worauf theoretisch der Antitaraxeinkörper als nicht normaler Serumbestandteil allein immunologisch wirksam bleiben und im immunelektrophoretischen Versuch gegen Schizophrenenserum zum Nachweis gelangen musste.

Passive Hämagglutination: Nach der üblichen Technik von Boyden wurden die tannierten Erythrozyten mit dem mit menschlichem Normalserum absorbierten «Anti-Total-Schizophrenenserum» beladen und gegen Normal- und Schizophrenenserum getestet.

Latex-Agglutination: Technik nach Singer und Plotz unter Verwendung aller drei handelsüblichen Latexpartikelgrössen.

Ergebnisse. Keine der oben beschriebenen Versuchsanordnungen konnte den Nachweis eines für die Schizophrenie typischen Serumeiweisses erbringen. Im immunelektrophoretischen Verfahren war nach Absättigung des am Kaninchen gewonnenen Immunserums mit normalem Menschenserum keine Präzipitation bei Verwendung von Schizophrenenserum als Antigen mehr nachweisbar. Kontrollversuche mit dem Agardiffusionstest nach Ouchterlony[25] führten zum selben negativen Befund, während Coeruloplasmin als Beispiel eines in niedriger Konzentration im Serum vorliegenden Globulins mittels eines geeigneten Antiserums stets nachweisbar war (Abb. 2).

Die passive Hämagglutination führte zu keinen verwertbaren Resultaten, da die beladenen Erythrozyten häufig spontan agglutinierten. Dieser Umstand brachte es mit sich, dass ein allfälliger Unterschied zwischen dem Serum von Schizophrenen und Gesunden nicht festzustellen war.

Die Latex-Methode erlaubte eindeutige Rückschlüsse; analog dem immunelektrophoretischen Verfahren war auch hier der Nachweis eines zusätzlichen antigenen Eiweisskörpers nicht zu erbringen.

Diskussion. Der negative Ausfall unserer Untersuchungen über die Existenz des von anderen Autoren im Serum Schizophrener vermuteten zusätzlichen α_2-Globulins (Taraxein) lässt annehmen, dass bei dieser Krankheit ein solcher Eiweisskörper nicht besteht.

Immerhin sind noch andere Deutungen der von uns erhobenen Befunde denkbar:

a) Taraxein kommt zwar vor, aber in Konzentrationen, die niedriger sind als die Schwellenwerte der von uns benutzten Nachweisverfahren.

b) Taraxein stellt einen normalen Serumbestandteil dar; die Schizophrenie könnte dann höchstens durch abnorm hohe Konzentrationen gekennzeichnet sein.

c) Die von uns zur Erzeugung von Immunserum verwendeten Tiere sind zur Antikörperbildung gegen Taraxein ungeeignet. Schliesslich, wenn auch unwahrscheinlich:

d) Taraxein ist nicht antigen wirksam.

Ob die Gültigkeit unserer Feststellung, dass die angewandten immunologischen Versuche das Bestehen von Serumtaraxein bei Schizophrenie verneinen, durch eine dieser Möglichkeiten beeinträchtigt wird, lässt sich auf Grund der mitgeteilten Ergebnisse nicht beurteilen.

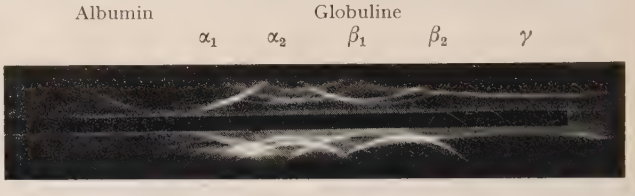


Abb. 1. Immunelektrophorese eines normalen menschlichen Blutserums. Als Antiserum diente ein Kaninchen-Immunserum (siehe Text).

Abb. 2. Immunelektrophorese eines normalen menschlichen Blutserums. Als Antiserum wurde ein Anti-Coeruloplasmin-Immunserum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg) verwendet.

H. P. Rieder, G. Ritzel,
H. Spiegelberg und F. Gnirss

Forschungslaboratorium der Neurologischen Universitäts-Poliklinik, Laboratorium des Schularztamtes, Medizinische Universitäts-Poliklinik und Psychiatrische Universitäts-Klinik, Basel, 16. August 1960.

Summary

In the serum of acute schizophrenic patients, Taraxein could not be detected by means of immuno-electrophoresis, tanned cell hemagglutination and the latex-particle agglutination test.

[15] R. G. Heath, B. E. Leach und M. Cohen, Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Disease *37*, 397 (1959).

[16] H. I. Lief, Arch. Neurol. Psychiatr. *78*, 624 (1957).

[17] L. B. Mekler, N. N. Lapteva und D. V. Lozovskii, ZH. Nevropat. *58*, 703 (1958).

[18] B. Melander und S. Martens, Dis. Nerv. System *19*, 478 (1958).

[19] B. Melander und S. Martens, Acta psychiatr. neurol. scand. *34*, Suppl. 136, 344 (1959).

[20] E. Robins, Trans. Fourth Macy Conf. of Neuropharmacology, Josiah Macy jr. Foundation (New York 1958).

[21] S. Kety, Third Internat. Symposium of Neurochemistry (Strassburg 1958).

[22] St. Boyden, J. exp. Med. *93*, 107 (1951).

[23] J. M. Singer und C. M. Plotz, Amer. J. Med. *21*, 888 (1956).

[24] Wir danken Herrn Dr. Wiedemann, Sandoz AG., für die Durchführung dieser Untersuchung.

[25] O. Ouchterlony, H. Ericson und C. Neumüller, Acta med. scand. *138*, 76 (1950).

STUDIORUM PROGRESSUS

Injection à des souris nouveau-nées de cellules hématopoiétïques homologues de donneurs adultes ou embryonnaires. Fréquence de la greffe érythroblastique et de la «Runt Disease»

Historique. La démonstration en 1945 par OWEN[1] que des veaux jumeaux dizygotes, les «free martins», étaient des chimères hématologiques a imposé une double notion: a) une greffe réciproque de cellules érythroblastiques a eu lieu pendant la vie embryonnaire; b) cette greffe n'a pas été rejetée par l'animal parvenu à l'âge adulte.

De cette observation naturelle découle la théorie émise pour la première fois en 1949 par BURNET et FENNER[2], selon laquelle la réponse d'animaux immatures au point de vue immunologique à l'injection de cellules homologues serait l'induction d'une tolérance et non d'une préimmunisation.

La première démonstration expérimentale du bien fondé de cette théorie a été apportée par BILLINGHAM, BRENT et MEDAWAR[3] en 1953: l'injection d'embryons de souris *in utero* par des cellules homologues permet une greffe de peau provenant des mêmes donneurs chez l'animal devenu adulte.

Par des méthodes immunologiques, BILLINGHAM en 1958[4] a pu démontrer que la rate de ces souris tolérantes contenait des cellules lymphoïdes descendantes des cellules injectées *in utero* ou à la naissance.

La greffe de cellules érythroblastiques homologues par injection à la naissance chez la souris a été démontrée par MATHÉ, AMIEL et TRAN BA LOC en 1959[5,6].

BILLINGHAM et BRENT en 1956–57[7,8], SIMONSEN en 1957[9], WOODRUFF et SPARROW en 1957[10] ont montré que l'injection de cellules spléniques homologues adultes à des souris, rats ou poulets nouveau-nés entraînait un syndrôme particulier caractérisé par un retard de croissance, un état cachectique aboutissant fréquemment à la mort dans les premiers mois de la vie; ils ont appelé ce syndrôme «maladie des rabougris» (runt disease).

Ils ont pu rattacher la maladie des rabougris à une action immunologique des cellules injectées à la naissance contre leur hôte «tolérant» et montrer que la maladie des rabougris ne se produisait pas si les cellules homologues injectées à la naissance n'étaient pas «immunologiquement compétentes»[11].

Le problème essentiel posé par cette technique d'induction de tolérance est le devenir des cellules homologues greffées par injection intrafœtale ou par injection endo-veineuse à la naissance; selon l'origine tissulaire des cellules homologues greffées, la lignée dont elles proviennent, l'âge du donneur, quelles sont les conséquences possibles pour le receveur tolérant de ce greffon homologue?

Pour certains auteurs, des cellules hématopoïétiques prélevées sur des foies de fœtus de souris en état d'immaturité immunologique ne pourraient s'immuniser contre un hôte homologue et induire chez lui cette maladie cachectisante[12].

Nous nous sommes proposés dans le présent travail d'étudier la possibilité d'homogreffes par injection à la naissance, chez la souris, de cellules médullaires adultes ou de cellules hématopoïétiques embryonnaires, et leurs conséquences éventuelles sur le développement du receveur.

Ces notions peuvent avoir un intérêt clinique: de telles greffes de cellules érythropoïétiques normales adultes ou embryonnaires à la naissance pourraient être envisagées dans le cas d'hémoglobinopathies héréditaires.

Matériel et Méthodes. Les expériences ont été conduites sur des souris des lignées $C_{57}Bl_6$ (receveurs) et des souris DBA2 (donneurs).

Les souris $C_{57}Bl_6$, âgées de moins de 8 h le plus souvent et toujours de moins de 24 h, reçoivent par voie veineuse, selon la technique décrite par BILLINGHAM et BRENT[13] soit $5 \cdot 10^6$ cellules médullaires de souris adultes DBA_2, soit $6 \cdot 10^6$ cellules de foies embryonnaires prélevées sur des embryons de souris dans la semaine précédant la date présumée de leur naissance.

Un prélèvement sanguin est fait sur les souris $C_{57}Bl_6$ ainsi traitées à la naissance entre le 30e et le 40e jour de la vie, puis entre le 60e et le 70e, par ponction du sinus caverneux.

Une solution d'hémoglobine est préparée à partir du sang obtenu selon la méthode de DRABKIN[14]; l'électrophorèse de cette solution d'hémoglobine est faite à travers un gel d'amidon selon la technique de SMITHIES[15]. Une électrophorèse d'hémoglobine de souris témoins DBA_2 et $C_{57}Bl_6$ est pratiquée simultanément. L'hémoglobine de la lignée $C_{57}Bl_6$ ne donne qu'une seule bande en électrophorèse alors que l'hémoglobine de la lignée DBA2 se révèle par cette méthode être hétérogène[16].

L'électrophorèse de mélanges d'hémoglobines $C_{57}Bl_6$ et DBA_2 a montré que cette dernière est décelable à partir d'un pourcentage dans le mélange compris entre 5 et 10%. La mise en évidence de plusieurs bandes sur électrophorèse de l'hémoglobine de souris $C_{57}Bl_6$ ayant reçu à la naissance une injection de cellules médullaires adultes ou hématopoïétiques embryonnaires DBA_2 est considérée comme la preuve de la greffe de ces cellules injectées (Fig. 1).

Résultats. A) *Souris $C_{57}Bl_6$ recevant à la naissance $5 \cdot 10^6$ cellules médullaires de donneurs DBA_2 adultes.* 95 souris $C_{57}Bl_6$ ont été injectées à la naissance. 45 sont mortes dans les 48 h suivant l'injection. La suspension de cellules médullaires étant seulement filtrée sur coton et non lavée, sa nocivité immédiate est importante.

[1] R. D. OWEN, Science *102*, 400 (1945).

[2] F. M. BURNET et F. FENNER, *The Production of Antibodies*, vol. 1 (MacMillan, Melbourne 1949).

[3] R. E. BILLINGHAM, L. BRENT et P. B. MEDAWAR, Nature *172*, 605 (1953).

[4] R. E. BILLINGHAM, Transpl. Bull. *5*, 80 (1958).

[5] G. MATHÉ, J. L. AMIEL et TRAN BA LOC, Rev. Fr. Et. Clin. Biol. *4*, 475 (1959).

[6] G. MATHÉ, J. L. AMIEL, Tran Ba Loc et J. BERNARD, Journée Fr. Et. Clin. Biol. mai 1959, analyse in Rev. Fr. Et. Clin. Biol. *4*, 506 (1959).

[7] R. E. BILLINGHAM, in *La Biologie des Homogreffes*, vol. 1 (C.N. R.S.), Paris 1958, p. 183.

[8] R. E. BILLINGHAM et L. BRENT, Transpl. Bull. *4*, 67 (1957).

[9] M. SIMONSEN, Acta path. microbiol. scand. *40*, 480 (1957).

[10] M. F. A. WOODRUFF et M. SPARROW, Transpl. Bull. *4*, 157 (1957).

[11] P. B. MEDAWAR et M. F. A. WOODRUFF, Immunology *1*, 27 (1958).

[12] D. D. UPHOFF, J. nat. Cancer Inst. *20*, 625 (1958).

[13] R. E. BILLINGHAM, L. BRENT et P. B. MEDAWAR, Ann. N. Y. Acad. Sci. *59*, 409 (1955).

[14] D. L. DRABKIN, Arch. Biochem. *21*, 224 (1949).

[15] O. SMITHIES, Biochem. J. *61*, 629 (1955).

[16] J. ROSA, G. SCHAPIRA, J. C. DREYFUS, J. DE GROUCHY, G. MATHÉ et J. BERNARD, Nature *182*, 947 (1958).

Parmi les 50 souris survivantes, 3 ont présenté une affection cachectisante correspondant parfaitement à la «maladie des rabougris» décrite par Billingham, Brent et Medawar[7,8,12,17] et caractérisée par un arrêt de croissance, une perte de poids avec anorexie (Fig. 2), des lésions cutanées. Une de ces «maladies homologues», déclarée vers la deuxième semaine de la vie, a été régressive; les deux autres souris sont mortes, l'une le 14e jour, l'autre le 24e jour.

Ces deux souris présentaient une hypertrophie splénique avec prolifération cellulaire répondant à la description donnée par Simonsen[1], aucun indice histologique d'infection n'a été décelé.

L'hémoglobine de 47 souris a été étudiée à deux reprises entre le 30e et le 40e, puis entre le 60e et le 70e jour de la vie. Les résultats sont résumés dans le tableau I. L'hémoglobine d'une des trois souris ayant présenté une maladie cachectisante a pu être étudiée, son affection ayant régressé aux moments des prélèvements: elle a été négative.

B) *Souris $C_{57}Bl_6$ recevant à la naissance $6 \cdot 10^6$ cellules hématopoïétiques prélevées sur foie embryonnaire DBA_2.* 74 souris ont été injectées à la naissance. 16 sont mortes dans les 48 h après l'injection.

Parmi les 58 souris survivantes à l'injection, 8 ont présenté une affection cachectisante (Fig. 3), 4 en sont mortes, respectivement les 13e, 18e et 46e jour de la vie; 4 ont présenté des formes régressives, l'évolution de l'affection paraissant s'étager sur plusieurs semaines; le poids et la taille de ces quatre souris survivantes sont restés cependant inférieurs à ceux de souris $C_{57}Bl_6$ du même âge. Les deux souris mortes les 13e et 18e jours présentaient une hypertrophie splénique avec prolifération cellulaire; celle morte au 46e jour présentait au contraire une atrophie splénique, avec histologiquement une aplasie lymphoïde.

Les hémoglobines de 52 souris ont pu être étudiées à deux reprises entre le 30e et le 40e, puis entre le 60e et le 70e jour de la vie. Les résultats sont résumés dans le Tableau II.

Les hémoglobines de 5 des 8 souris ayant présenté une maladie cachectisante ont pu être étudiées: celles des 4 souris ayant présenté une forme régressive, avec 2 cas positifs et 2 cas négatifs, celle d'une souris à forme létale, qui a été négative.

Discussion. L'injection de cellules médullaires adultes ou hématopoïétiques embryonnaires prélevées sur foies de souris *in utero* peut réaliser la greffe de diverses lignées de cellules.

L'évolution de la greffe de cellules des lignées érythropoïétiques est appréciée par la mise en évidence de l'hémoglobine caractéristique de la lignée DBA_2, démontrant ainsi l'existence d'érythrocytes circulants de type DBA_2. Ces érythrocytes ne peuvent être ceux mélangés aux cellules injectées à la naissance; le nombre d'érythrocytes ainsi injectés, le délai écoulé avant les tests excluent cette hypothèse[5].

La greffe de cellules immunologiquement compétentes peut être appréciée par la survenue de maladies cachectisantes chez les receveurs.

Dans le premier groupe recevant des cellules médullaires, la preuve de la greffe de cellules érythropoïétiques injectées à la naissance a pu être apportée dans 7 cas sur 47; dans le deuxième groupe, dans 11 cas sur 52; la différence de pourcentage des cas positifs dans les deux groupes n'est pas statistiquement significative.

Dans le premier groupe, 3 souris sur 50 étudiées ont présenté une maladie cachectisante, et 8 souris sur 58

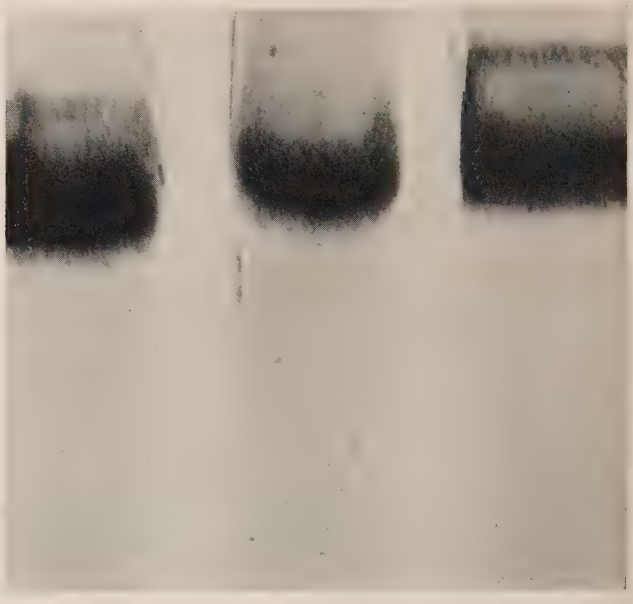


Fig. 1. Electrophorèses d'hémoglobine. A droite: hémoglobine de DBA_2 témion; au centre: hémoglobine de $C_{57}Bl_6$ témoin; à gauche: hémoglobine de $C_{57}Bl_6$ injectée à la naissance avec de la moelle de DBA_2.

Fig. 2. Maladie homologue chez une $C_{57}Bl_6$ après injection de cellules médullaires adultes de DBA_2 à la naissance. A droite: souris témoin de 24 jours; à gauche: souris rabougrie du même âge. La souris rabougrie est morte 24 h après.

dans le deuxième groupe. Là encore, la différence des pourcentages n'est pas statistiquement significative.

Ces résultats apportent donc deux ordres de faits qui ne semblent pas avoir été observés jusqu'ici: a) la greffe de cellules érythropoïétiques homologues adultes ou fœtales à la naissance est possible chez la souris sans aucun conditionnement du receveur; b) l'injection de cellules médullaires, et non plus spléniques, homologues adultes, et l'injection de cellules hématopoïétiques homologues embryonnaires peuvent suffire à déclencher

[17] G. Mathé et J. L. Amiel, Rev. Fr. Et. Clin. Biol. *5* 20 (1960).

Fig. 3. Maladie homologue chez une $C_{57}Bl_6$ après injection de cellules hématopoïétiques embryonnaires de DBA_2 à la naissance. A droite: souris témoin de 13 jours; à gauche: souris rabougrie du même âge. La souris rabougrie est morte 6 h après.

Tab. I. Souris $C_{57}Bl_6$ recevant à la naissance des cellules hématopoïétiques de donneurs adultes DBA_2

Souris négatives au 1er et au 2e tests	Souris négatives au 1er test et positives au 2e test	Souris positives au 1er test et négatives au 2e test	Souris positives au 1er et au 2e tests
40	4	1	2

Tab. II. Souris $C_{57}Bl_6$ recevant à la naissance des cellules hématopoïétiques de donneurs embryonnaires DBA_2

Souris négatives au 1er et au 2e tests	Souris négatives au 1er test et positives au 2e test	Souris positives au 1er test et négatives au 2e test	Souris positives au 1er et au 2e tests
41	1	8	2

une maladie cachectisante, prouvant, dans les deux cas, la greffe de cellules immunologiquement compétentes homologues.

Il n'y a pas de relation obligatoire entre les succès et les échecs des greffes de ces deux lignées cellulaires, érythropoïétiques, et immunologiquement compétentes.

La possibilité d'induire chez la souris immunologiquement immature une maladie homologue par des cellules prélevées sur foie embryonnaire doit être soulignée. On a déjà observé des maladies secondaires chez des souris adultes irradiées et restaurées par des cellules érythropoïétiques homologues prélevées sur foies d'embryons[18,19]. La possibilité d'une action homologue de cellules embryonnaires même chez un receveur nouveau-né n'avait pas encore été démontrée à notre connaissance.

Le petit nombre d'animaux examinés histologiquement (6 en tout) ne permet aucune conclusion sur l'aspect histologique du syndrôme cachectisant induit par cellules médullaires ou de foies embryonnaires. On peut cependant noter que l'aplasie lymphoïde n'est observée que chez la souris morte au 46e jour. Les souris mortes les 20 premiers jours présentaient, au contraire, une hypertrophie splénique avec prolifération cellulaire.

S'il existe bien une évolution en deux temps, l'aplasie lymphoïde pourrait s'interpréter comme le signe d'un réveil d'une activité immunologique de l'hôte, éliminant après une tolérance transitoire les cellules homologues greffées. Nos résultats montrant le passage d'une prolifération cellulaire lymphoïde à une aplasie totale chez des souris F_7 irradiées restaurées par de la moelle et des cellules ganglionnaires d'une lignée parentale[17] nous conduisent à formuler l'hypothèse d'une action nocive spécifique des antigènes tissulaires de l'hôte tolérant sur les cellules lymphoïdes homologues immunologiquement compétentes du greffon, responsables de l'hypertrophie splénique primitive du receveur.

J. L. Amiel et G. Mathé

Centre de Recherche sur les Leucémies et les Maladies du Sang, Association Claude-Bernard, Service Pr Jean Bernard, Hopital Saint-Louis, Paris, le 24 juin 1960.

Summary

The endoveinous injection to newborn mice of homologous hematopoietic cells either adult or embryonnic, may result in a lasting and functional graft.

The former statement can be demonstrated by use of starch gel electrophoresis which shows the specific hemoglobin of the donors.

In both uses this graft can induce a runt disease.

[18] G. Mathé et J. Bernard, Rev. Fr. Et. Clin. Biol. *4*, 442 (1959).
[19] J. J. Trentin et T. M. du Wayne, Proc. Amer. Ass. Res. *3*, 70 (1959).

PRO EXPERIMENTIS

A Simple Device for Steady State Cultures of Microbes

In the course of investigations on yeast metabolism, the need arose for a simple apparatus for growing yeast cultures in a steady state. The following device has served us satisfactorily.

The feeding system (Fig. 1) is based on the principle of maintaining a constant head over a constant resistance. The constant head results from a constant level of the culture liquid in a small vessel (A) which is provided with an overflow outlet (B). The culture liquid is pumped up into this leveling vessel out of a storage tank (C), and the overflow spills down back into the storage tank. The resistance is determined by a glass capillary (D). A 1-mm bore glass capillary of 4 m length will give a resistance resulting in a flow rate of about 1 ml culture liquid/h/cm head. It is convenient to have the capillary in the form of a helix.

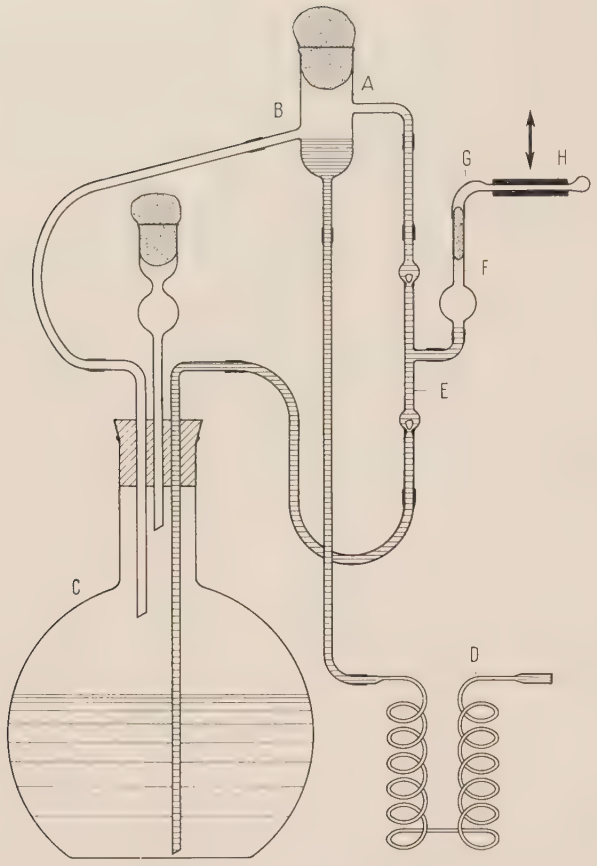


Fig. 1. C. J. E. A. Bulder: A Simple Device for Steady State Cultures of Microbes.

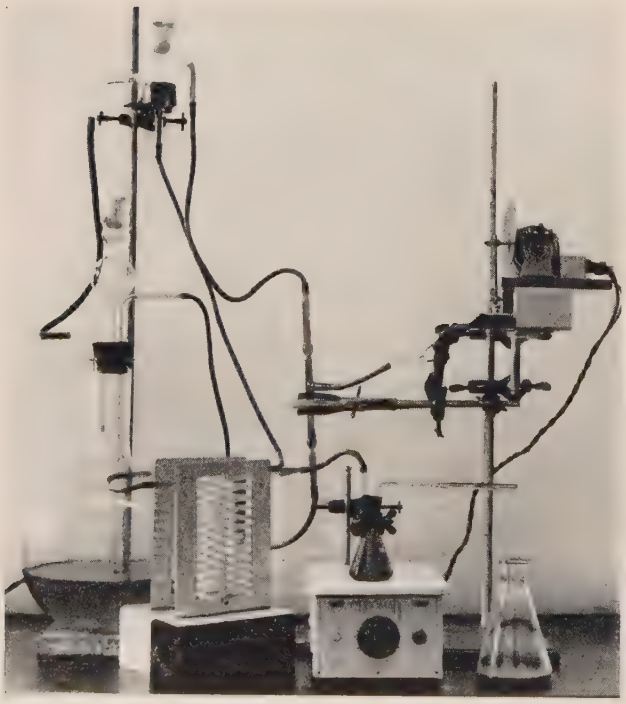


Fig. 2. C. J. E. A. Bulder: A Simple Device for Steady State Cultures of Microbes.

The pump consists essentially of a T-shaped glass tube with two glass non-return valves (E); the third leg of this pump is connected via an air filter (F) to a piece of rubber tubing (G) which is closed at the other end. Alternate squeezing of this rubber tubing results in a pumping action. This is done by a hinge-like device (H) connected to a small (e. g. 40 watt) electromotor, geared down to ca. 60 rpm.

Pumping velocity can easily be changed by changing the position of the rubber tubing in the hinge, by changing the amplitude of the reciprocating movement of the hinge, or by changing the volume of that part of the rubber tubing which is not compressed by the hinge. The only requirement for the pumping velocity is that it should be not lower than the feeding rate of the culture.

The feeding system described has several advantages over other systems used. It can be sterilized as a whole in an autoclave; it is advisable to take care that all tubings shall be in contact with saturated steam. The flow rate is easily changed by altering the height of the leveling vessel (A).

The rubber compression tube may eventually crack in the hinge, but it can be replaced without affecting the sterile parts of the system. Breaks of the electrical current will not immediately spoil a run, since the constant head will only drop rather slowly, depending upon the ratio between the feeding rate and the volume of the leveling vessel. Changes in barometric pressure are without any influence.

As a disadvantage, it may be mentioned that some media produce a precipitate in the capillary, thereby changing its resistance; daily checking of the flow rate is therefore advisable.

In Figure 2, the arrangement for experiments without extra aeration is shown. The culture vessel consists simply of a 50-ml Erlenmeyer flask, closed with a rubber stopper provided with an inlet tube and an outlet tube. The inlet tube reaches about half way into the flask and the outlet tube only to the lower side of the stopper. Thus the culture vessel is always completely filled with liquid, and no foam can collect under the stopper. The liquid is stirred by a magnetic stirrer.

No more oxygen is supplied than that dissolved in the fresh medium. This quantity can be calculated rather exactly, assuming that the gases dissolved are in equilibrium with the air. In the case of a vigorous fermentation, e. g. in culturing a yeast in a sugar-rich medium, the outflow entirely consists of foam. After calibration of the outflow tube, the flow rate of the foam, leaving the culture vessel, can be measured easily. Subtracting the flow rate of the liquid gives, after correction for dissolved carbon dioxide, the amount of this gas evolved per unit of time. This is a convenient way to check the metabolic activity of the culture.

As an example it may be mentioned that, in the device described, we have cultivated a strain of *Saccharomyces cerevisiae* for several weeks in a 50-ml flask at a dilution rate of ca. 0.25/h. The cell density was about 0.3×10^8 cells per ml; the carbon dioxide production 20–25 ml/h; the inflow of dissolved oxygen ca. 0.07 ml/h.

C. J. E. A. Bulder

Laboratory of Microbiology, Technological University, Delft (Netherlands), August 10, 1960.

Résumé

Description d'un appareil simple permettant la culture continue des microbes et qui a été appliqué avec des résultats satisfaisants pour la culture des levures.

PRAEMIA

Nobelpreise 1960 für Physik, Chemie und Medizin

Die Verleihung des diesjährigen Nobelpreises für Physik an den amerikanischen Physiker

Donald A. Glaser

(geb. 1926; von russischen Einwanderern abstammend; gehörte von 1949 bis 1959 dem physikalischen Institut der University of Michigan an; seit 1959 erst Gast-, dann ordentlicher Professor an der University of California in Berkeley; gilt auch als ausgezeichneter Violinist; einer der jüngsten Wissenschaftler, die mit einem Nobelpreis ausgezeichnet worden sind) für die Entwicklung der «bubble chamber» stellt eine weitere Betonung der Wichtigkeit experimenteller Methoden für den Fortschritt der Physik dar. Man darf wohl die Erfindung der Blasenkammer in Parallele zu jener der Wilsonschen Nebelkammer stellen. Wilson hatte die Idee, den thermodynamisch unstabilen, aber oft langlebigen Zustand unterkühlter Dämpfe zum Nachweis geladener Teilchen zu benützen. Er ging dabei von der Tatsache aus, dass in solchen Dämpfen geladene Teilchen als Kondensationskeime wirken. In Analogie hiezu untersuchte Glaser die Frage, ob geladene Teilchen in überhitzten Flüssigkeiten als Keime für die Bildung von Dampfblasen wirken. Dies war in der Tat der Fall, denn Glaser konnte zeigen, dass längs der Bahn von durch überhitzte Flüssigkeiten fliegenden geladenen Teilchen kurze Zeit nach dem Durchgang feine Dampfblasen auftreten, welche ein Bild der Bahn vermitteln, in genauer Analogie zur Wilsonschen Nebelkammer. Die Blasenkammer hat dabei den Vorteil, dass die Dichte des Mediums (und damit die Wahrscheinlichkeit von Reaktionen) 10^4–10^5mal höher ist als in der Nebelkammer. Nach den ersten Experimenten Glasers wurde die Idee der «bubble chamber» in vielen Kernlaboratorien aufgenommen und zu einer Nachweismethode grosser Anwendungsfähigkeit ausgebaut. Für Teilchen mittlerer und hoher Energie wurde innert etwa 8 Jahren die Blasenkammer zu den wichtigsten Instrumenten der modernen Physik. Die neuen Blasenkammern arbeiten unter anderem oft mit flüssigem überhitztem Wasserstoff als Nachweisflüssigkeit. Die damit verbundenen technischen Schwierigkeiten werden in Kauf genommen, da man dadurch ein einheitliches Medium für die Untersuchung des Verhaltens von energiereichen Teilchen beim Zusammenstoss mit Protonen erhält. Wie bei der Nebelkammer lassen sich anhand der Krümmung der Teilchenbahnen durch Magnetfelder Impuls und Vorzeichen der Ladung der Teilchen bestimmen, jedoch kann die zeitliche Kadenz der Messungen höher als bei der Nebelkammer gewählt werden. Es ist daher nur natürlich, dass in den größten Kerninstituten eine starke Aktivität nicht nur auf die Anwendung der Blasenkammer, sondern auch auf deren Weiterentwicklung zu grösseren Dimensionen und anderen Kammermedien konzentriert wird.

H. H. Günthard

Angesichts der zunehmenden Spezialisierung der Wissenschaften ist es ganz besonders zu begrüssen, dass mit der Verleihung des diesjährigen Nobelpreises für Chemie an

Willard F. Libby

(geb. 1908 in Grand Valley, Colorado; promovierte 1933 an der University of California; arbeitete während des Zweiten Weltkrieges unter anderem an der Trennung von Uran-Isotopen; 1943 bis 1954 Professor an der Universität von Chicago; 1952 Willard-Gibbs-Medaille der Amerikanischen Chemischen Gesellschaft; gehörte 1954 bis 1959 als erster Chemiker der amerikanischen Atomenergiekommission an) eine Leistung ausgezeichnet wurde, deren Bedeutung sich über ein breites Gebiet sowohl der Naturwie auch der Geisteswissenschaften erstreckt.

Die Methode der Altersbestimmung aus dem Gehalt von radioaktivem C^{14} im Kohlenstoff pflanzlichen Ursprungs, wie sie von Libby et al. in den ersten Nachkriegsjahren entwickelt wurde, hat kurzgefasst die folgenden Grundlagen: Unsere Erde ist einem kontinuierlichen Strom von Neutronen (ungeladene Elementarteilchen der Masse 1) kosmischen Ursprungs ausgesetzt. Ein Teil dieser Neutronen wird in der oberen Atmosphäre von Stickstoffkernen N^{14} eingefangen, die sich unter Aussendung eines Protons in den radioaktiven Kohlenstoff C^{14} umwandeln. (Man schätzt, dass pro Minute etwa 3×10^{20} solcher radioaktiver C-Atome gebildet werden.) Dieser wird zu CO_2 oxydiert und gelangt in der Folge in den Kohlenstoffkreislauf der Erde. Das Verhältnis zwischen den Isotopen C^{12} und C^{14} in der lebenden Pflanze ist ungefähr das gleiche wie dasjenige im CO_2 der Atmosphäre. Im Moment des Absterbens der Pflanze hört die Einstellung des Gleichgewichts mit der Atmosphäre auf. Infolge des radioaktiven Zerfalls wird der Gehalt der fossilen Pflanze an C^{14} entsprechend seiner Halbwertszeit von 5570 Jahren langsam abnehmen. In 1 g radioaktiven Kohlenstoffs einer lebenden Pflanze zerfallen 15,3 Atome C^{14} pro Minute, in einer Pflanze aus der Pharaonenzeit nur noch deren 8, da bereits ungefähr die Hälfte des C^{14} zerfallen ist. Die Altersbestimmung tierischer Fossilien beruht auf den gleichen Überlegungen.

Die Anwendung dieser Methode hat verschiedene Voraussetzungen, die nicht direkt bewiesen werden können. Es muss beispielsweise angenommen werden, dass in den letzten 50000 Jahren die Erde einem konstanten Neutronenfluss ausgesetzt war und dass sich die Art des CO_2-Kreislaufs nicht wesentlich geändert hat. Letztere Voraussetzung trifft für die letzten fünfzig Jahre nicht mehr zu, da steigende Mengen von Kohle und Petroleum zu CO_2 verbrannt werden, die infolge ihres hohen Alters nur Spuren radioaktiven Kohlenstoffs enthalten. Die Gültigkeit der Voraussetzungen für historische Perioden konnte jedoch mit Hilfe einiger Proben aus Pharaonengräbern bekannter Datierung gestützt werden.

Mit der Stellung des Problems war dieses jedoch nicht gelöst. Die Messung von radioaktivem Kohlenstoff in sehr hoher Verdünnung stellte eine experimentelle Schwierigkeit dar, die nur unter Verwendung sehr geschickter Messanordnungen behoben werden konnte. Die Lösung dieser Aufgabe muss als eine ebenso grosse Leistung angesehen werden wie die Idee der Altersbestimmung.

Es wäre müssig, im Rahmen dieser kurzen Übersicht das breite Anwendungsspektrum der Altersbestimmung darzulegen, um so mehr, als eine Zusammenfassung von Libby selbst zur Verfügung steht (*Radiocarbon Dating*, 2nd ed., Chicago, 1955). Drei Beispiele mögen genügen. Anhand von Torf- und Holzproben konnte gezeigt werden, dass die letzte Eiszeit auf dem amerikanischen Kontinent nicht vor annähernd 25000 Jahren, wie vorher angenommen worden war, sondern vor nur etwa 11000 Jahren stattgefunden hat. Der Fund eines 5000 Jahre alten Grabes in einem isländischen Lavastrom erlaubte den indirekten Schluss, dass die Richtung des Erdmagnetfeldes um diese Zeit dieselbe war wie heute. Die Echtheit der Papyrusrollen, die vor einigen Jahren am Toten Meer gefunden wurden und deren Bedeutung für die christliche Geistesgeschichte wohl nicht unterschätzt werden kann, wurde angezweifelt. Libbys Methode, deren Ergebnisse nicht ohne weiteres gefälscht werden können, ergab ein Alter der Papyrusrollen von ungefähr 2000 Jahren.

T. Gäumann

Durch die Verleihung des Nobelpreises für Medizin an

Frank Macfarlane Burnet

(geb. 1899; Professor für Experimentalmedizin an der Universität Melbourne (Australien) und Direktor des «Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research» in Melbourne; Spezialist auf den Gebieten der Virologie und Immunbiologie; 1951 in den Ritterstand erhoben; Träger des Lasker-Preises (USA); Mitglied des «Order of merit» (GB)) und

Peter Brian Medawar

(geb. 1915; seit 1951 Professor für Zoologie und vergleichende Anatomie am University College in London; Spezialist auf dem Gebiete der Immunologie und der Zellenumwandlungen) wurden nicht nur zwei hervorragende Forscher geehrt, sondern auch eine vorbildliche Zusammenarbeit von medizinischer und zoologischer Forschung und eine neue Disziplin, welche von John M. Converse anlässlich der vierten Gewebehomotransplantationskonferenz im Februar 1960 in New York als «Transplantationsbiologie» charakterisiert wurde.

Durch serologische Untersuchungen wies R. D. Owen 1945 nach, dass die meisten dizygotischen Rinderzwillinge infolge der synchorialen Gefässanastomosen bei der Geburt Blutchimären sind. Auf Grund dieser Tatsache postulierten F. M. Burnet und F. Fenner 1949, dass durch den embryonalen Blutaustausch bei den Rinderzwillingen ein Zustand gegenseitiger Verträglichkeit entstehen muss, indem die immunologisch kompetenten Systeme durch den frühzeitigen Kontakt mit den Antigenen ihrer genetisch verschiedenen Partner spezifisch modifiziert werden, ähnlich wie dies normalerweise gegenüber autologen Gewebeantigenen geschieht. Bereits 1951 und 1952 konnten Medawar et al. zeigen, dass die dizygotischen Zwillingskälber gegenseitige Hauttransplantate ebensogut wie genetisch identische Zwillinge tolerieren, während sie Transplantate anderer Geschwistertiere wie solche gewöhnlicher homologer Partner in kurzer Zeit zerstören. In der Folge gelang es P. B. Medawar, in Zusammenarbeit mit R. E. Billingham und L. Brent das Phänomen der erworbenen immunologischen Toleranz durch eine Reihe bewundernswerter Untersuchungen an Kaninchen, Nagern und Vögeln (vgl. Billingham, Brent und Medawar 1956 und Medawar 1958) in seiner theoretischen und praktischen Bedeutung klarzulegen. Die Untersuchungen ergaben, dass antigenische Reize, die bei einem adulten Organismus sensibilisierend und Immunität auslösend wirken, bei embryonalen oder neugeborenen Wirtstieren immunologische Toleranz gegen diese Antigene induzieren. Beide Reaktionsphasen sind ontogenetisch durch eine Nullphase miteinander verbunden, die relativ zur Geburt recht verschieden liegen kann. Damit wurde die Theorie von Burnet bestätigt, wonach sich im foetalen und frühkindlichen Leben die immunbiologische Abwehr stufenweise entwickeln soll und sich ein Organismus deswegen vor dem Auftreten einer biologischen Abwehrbereitschaft an artfremdes Gewebe gewöhnen liesse. Die Antigene, welche die Immunreaktion gegen ein Transplantat auslösen, wurden im Zellkern lokalisiert, wobei sich an Lipoide gebundene Aminosäuren-Polysaccharidkomplexe als wirksam erwiesen (Medawar 1958). Zur Auslösung von Toleranz sind dagegen lebende kernhaltige Zellen notwendig. Ihre Wirkung ist spender-, aber nicht gewebespezifisch. Bei der Immunisierung gegen ein Transplantat treten zwar auch Serumantikörper auf, doch sind diese in der Regel nicht für die Zerstörung der fremden Gewebe verantwortlich; sie können im Gegenteil zu einer Lebensverlängerung der Transplantate führen, am deutlichsten bei Tumoren (N. Kaliss 1958). Die wirksamen Antikörper sind zellgebunden, was durch Transplantation immunisierter Zellen regionaler Lymphknoten in tolerante isogene Wirte bewiesen wurde, in denen diese Zellen die bisher vom Wirt tolerierten Transplantate zerstörten. Gleichzeitig wurde damit gezeigt, dass auch ein toleriertes Transplantat seine antigenische Wirksamkeit nicht einbüsst. Bringt man immunologisch kompetente (lymphatische oder blutbildende) Zellen eines adulten Spenders in einen toleranten Wirt (Embryo, F_1-Hybride, bestrahltes adultes Tier), so werden sie dort gegen die Antigene des Wirts sensibilisiert, verursachen dessen Erkrankung («homologous disease») und, direkt oder indirekt, dessen baldigen Tod. Damit sind auch die Möglichkeiten und Gefahren aufgezeigt, die sich bei der Gewebetransplantation zwischen nicht verwandten Menschen ergeben, besonders nach Injektion blutbildender Zellen nach Totalbestrahlung. Entscheidende Beiträge liefern die Untersuchungen über die erworbene immunologische Toleranz ferner für das Verständnis der immunologischen Beziehungen zwischen Mutter und Fetus und ihrer klinischen Komplikationen, der Tuberkulinallergie und der Autoimmunreaktion (H. S. Lawrence 1959), der Zellphänotypen (J. Schultz 1959) und der Antikörperbildung allgemein (F. M. Burnet 1956).

G. Andres

CONGRESSUS

Canada
VIII International Congress for Microbiology

Montreal, August 19–25, 1962

The VIII International Congress for Microbiology will be held at Montreal (Canada), from August 19 to 25, 1962, under the auspices of the Canadian Society of Microbiologists. Headquaters of the Congress will be at new Queen Elizabeth Hotel.

There will be five Sections: Structure and Function; Agricultural Microbiology; Industrial Microbiology; Medical and Veterinary Microbiology; and Virology.

Enquiries should be made to Dr. N. E. Gibbons, VIII International Congress for Microbiology, National Research Council, Ottawa 2 (Canada), Requests to be placed on the mailing list for the Second Circular should be made before January 31, 1961.

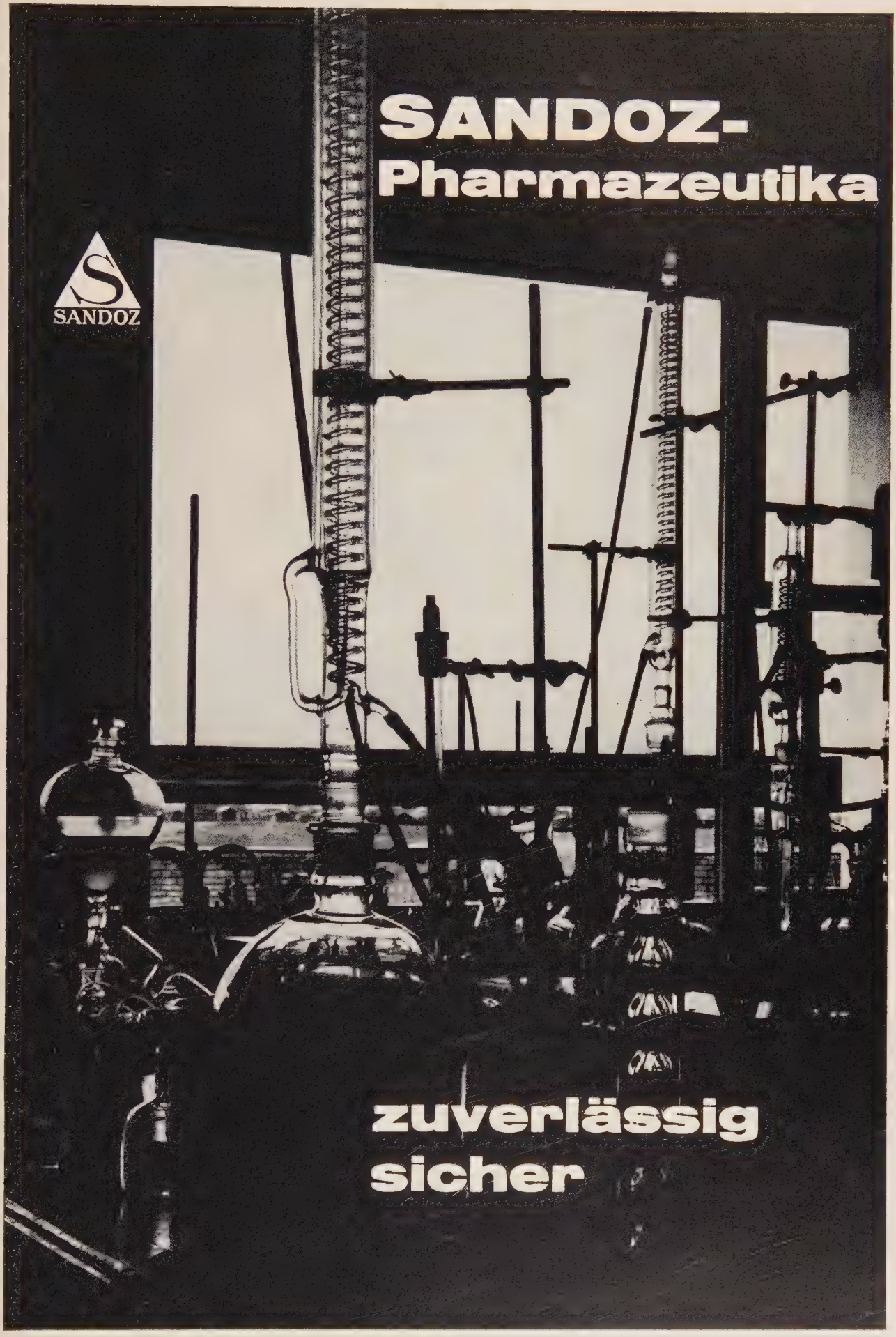
CORRIGENDUM

H. Kappeler und R. Schwyzer: *Synthetic Peptides Related to the Corticotropins (ACTH) and the Melanophore Stimulating Hormones (MSH) Possessing Corticotropin Realeasing Activity (CRF)-Activity)*. Exper. vol. XVI, fasc. 9, p. 415 (1960).

Infolge eines Irrtums der Druckerei wurden beim Umbruchsatz die Korrekturen der Fussnoten nicht ausgeführt. Korrigierte Separata können beim Verlag angefordert werden.

D. W. Mathieson, B. Jaques, G. T. Chapman, V. P. Arya, and B. G. Engel: *The Structure of Cassamine and Erythrophlamine*, Exper. XVI, fasc. 9, p. 404 (1960).

The formulae on page 405 are to be corrected as follows: Formula II, position 4: In place of $CCOOH_3$, read $COOH_3$. Formula IX, position 7: In place of =OH, read =O. Formulae IX and X, positions 3 and 4: The point of attachement of the hydroxyl group is misprinted: it should be at position 3 and the hydroxyl group at position 4 is to be replaced by a methyl group.


SANDOZ-
Pharmazeutika
SANDOZ
zuverlässig
sicher

NEUERSCHEINUNG

Vergleichende Physiologie

Band V: Physiologie der Erfolgsorgane

Prof. Dr. W. v. Buddenbrock, em. o. ö. Professor für Zoologie an der Universität Mainz (Deutschland)
390 Seiten mit 110 Tabellen, 161 Figuren und 1 Farbtafel. Preis gebunden Fr./DM 54.– (1961)

Sammlung «Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiet der exakten Wissenschaften», Reihe der experimentellen Biologie. Band 10

Gekürztes Inhaltsverzeichnis: Allgemeine Muskelphysiologie. Die Muskelphysiologie der einzelnen Tierstämme, Physiologie der Geissel- und Cilienbewegung. Die Protoplasmabewegung. Die Physiologie der Chromatophoren (Farbwechsel). Das tierische Leuchten. Die Produktion der elektrischen Energie.
Trotz zahlreicher Lehrbücher und Handbuchartikel über die Muskelphysiologie existiert zur Zeit kein deutschsprachiges Werk über dieses Gebiet, das den vergleichend-tierphysiologischen Aspekt in den Vordergrund stellt. Mit dem vorliegenden Buch wird dieser Versuch unternommen. Zusammenfassende Darstellungen des Farbwechsels, des Leuchtens und der elektrischen Energie der Tiere fehlen bislang ebenfalls fast vollständig. Der Verfasser hat in dem vorliegenden Band die Ergebnisse von ca. 700 Autoren verwertet und dargestellt.

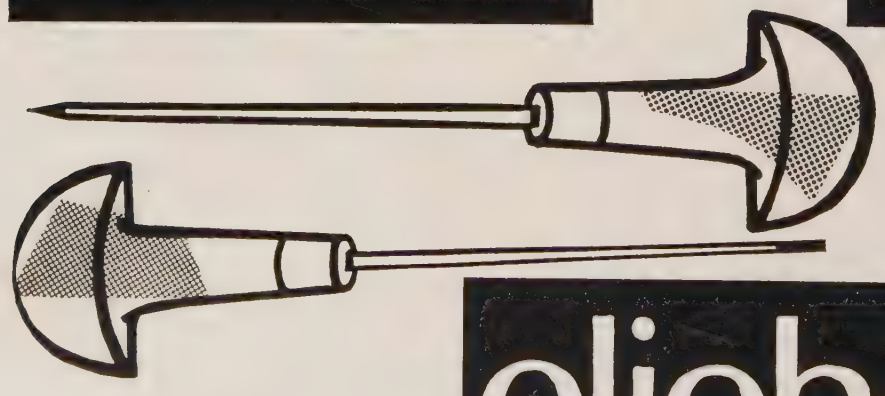
Bereits erschienen sind:

Band I: Physiologie der Sinnesorgane. 504 Seiten mit 256 Fig. Leinen Fr./DM 46.– (1952).
Band II: Physiologie des Nervensystems. 396 Seiten mit 183 Fig. Leinen Fr./DM 39.– (1953).
Band III: Ernährung, Wasserhaushalt, Mineralhaushalt der Tiere. 678 S., 241 Tab., 205 Fig. Leinen Fr./DM 68.– (1956).
Band IV: Hormone. 492 Seiten mit 115 Fig. und 106 Tabellen. Leinen Fr./DM 52.– (1950).
Band VI: Blut, Atmung, Excretion. In Vorbereitung.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung – Obtainable from your bookseller

BIRKHÄUSER VERLAG · BASEL UND STUTTGART

steiner + co



clichés

Steiner + Co Clichés
Basel
Schützenmattstr. 31
Tel. 061/24 99 10/19

Ubichinon–30

(Co-Enzym Q_6)

kristallisiertes, natürliches Produkt
50 mg $4.00 100 mg $7.50

Weitere reine Biochemikalien aus unserem Fabrikationsprogramm:

6-Thioctsäure (dl-Liponsäure)
6-Thioctsäureamid (dl-Liponamid)
6-Thioctsäureglycinamid
DPN (Diphosphopyridinnucleotid)
Cocarboxylase (Thiamin Pyrophosphat)
Codecarboxylase (Pyridoxal Phosphat)
ADP (Adenosin Diphosphat)
ATP (Adenosin Triphosphat)

Anfragen an:

Biochemische Abteilung
FARMOCHIMICA
CUTOLO
CALOSI S.p.A. (F.C.C.)

Postfach 332 Neapel (Italien)
Telegrammadresse: FARMOCHIMICA

NEUERSCHEINUNG

Statistische Methoden

für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure

von

ARTHUR LINDER

Professor an der Universität Genf und an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich

Dritte, umgearbeitete und stark erweiterte Auflage

(1960) 484 Seiten mit 58 Figuren und 73 Beispielen. In Ganzleinen Fr./DM 54.–

Mathematische Reihe, Band 3
Sammlung «Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften».

Angesichts der unvermindert anhaltenden Nachfrage hat sich der Verfasser entschlossen, seine bekannte Einführung in die neueren Methoden der mathematischen Statistik stark zu erweitern. Gleichzeitig wurde der den Anwendungen gewidmete Teil des Buches völlig umgestaltet.

Neu aufgenommen wurden unter anderem: Verschiedene Anwendungen von Chiquadrat, die Streuungszerlegung bei ungleichen Klassenhäufigkeiten, die Bestimmung von Streuungskomponenten, die nichtlineare Regression, die «analysis of covariance» das Schätzen von Parametern und einige Transformationen von Prozentzahlen (Arc sin, Probit, Logit, Loglog).

1959 erschien vom gleichen Autor:

Planen und Auswerten von Versuchen

Eine Einführung für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure

2. Auflage, 182 Seiten mit 9 Figuren. In Ganzleinen Fr./DM 21.– (1959)

Reihe der experimentellen Biologie, Band 13
Sammlung «Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften».

Diese Einführung richtet sich an Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure; sie setzt keine Kenntnis in mathematischer Statistik voraus. Der Leser wird angeleitet, Versuche richtig zu planen und einwandfrei auszuwerten. Die gründlich durchgearbeiteten Anwendungsbeispiele aus der biologischen, medizinischen, industriellen und landwirtschaftlichen Forschung bilden einen wichtigen Bestandteil des Buches.

1961 erscheint vom gleichen Autor:

Handliche Sammlung mathematisch-statistischer Tafeln

40 Seiten, Fr./DM 4.50

Die vorliegende Sammlung statistischer Tafeln soll die umfangreicheren, bisher erschienenen nicht ersetzen: sie stellt vielmehr einen handlichen Auszug der am meisten verwendeten Tafeln dar, die dazu bestimmt sind, stets griffbereit auf dem Arbeitstisch zu liegen. Ausser den Tafeln von t, Y^2 und F enthält diese Sammlung Tafeln für die Transformationen von Prozentzahlen mittels Arcus sinus, Probits, Logits und Loglog, sowie Tafeln für zufällig angeordnete Zahlen, die besonders beim Planen von Versuchen und Stichprobenerhebungen zu benützen sind.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung – Obtainable from your bookseller

BIRKHÄUSER VERLAG · BASEL UND STUTTGART

TABLE DES DISCIPLINES - FACHREGISTER - INDICE ALFABETICO PER MATERIE - CLASSIFIED INDEX OF SUBJECT-MATTER

Mathématiques et Astronomie - Mathematik und Astronomie - Matematica e Astronomia - Mathematics and Astronomy

Informations – Informationen – Informazioni – Notes[1]

Wegmüller, F., Becher, R., Hoffmann, B., und Schenk, H. R., «Codeless Scanning», ein neues Verfahren der automatischen Dokumentation (Constructiones), 383.

Physique - Physik - Fisica - Physics

Articles généraux – Übersichtsreferate
Articoli riassuntivi – Surveys

Haeberli, W., Scattering of α-Particles from Nuclei, 217.
Joyet, G., und Miller, M., Die von den Leuchtzifferblättern herrührende Strahlendosis in der Schweiz, 342.
Preiswerk, P., Hochenergiephysik, 222.
Wannier, G. H., The Particle Concept and Solid State Physics, 229.

Brèves communications – Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni – Brief Reports

Bhatt, I. N., Venkitasubramaniam, T. A., and Viswanathan, R., Effect of γ-Irradiation on Blood Lipids, 537.
Reinholz, Erna, Belloch-Zimmermann, V., und Wirth, Christl, Zur Methodik der Gefrierschnitt-Mikroautoradiographie (Pro Experimentis), 286.

Informations – Informationen – Informazioni – Notes[1]

Brintzinger, H., Prijs, B., und Erlenmeyer, H., Zur Rolle von Schwermetallionen im Wirkungsmechanismus von Strahlenschädigung und Strahlenschutz (Cogitationes), 468.
Congressus, 336, 402, 438.
Glaser, D. A., Nobelpreis für Physik 1960, 567.
Viret, J. P., Corrections des erreurs de mesure en microphotométrie (Studiorum Progressus), 559.
Wegmüller, F., Becher, R., Hoffmann, B., und Schenk, H. R., «Codeless Scanning», ein neues Verfahren der automatischen Dokumentation (Constructiones), 383.

Géologie, Minéralogie et Cristallographie (Géographie) - Geologie, Mineralogie und Kristallographie (Geographie) - Geologia, Mineralogia e Cristallografia (Geografia) - Geology, Mineralogy, and Crystallography (Geography)

Articles généraux – Übersichtsreferate
Articoli riassuntivi – Surveys

Rittmann, A., Fortschritte der Vulkanologie, 232.
Saint-Guily, B., La dynamique des courants marins, 337.

Brèves communications – Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni – Brief Reports

Longinelli, A., Age of the Pleochroic-Halos of the Quartz-Monzonite of Eastern Elba, 439.
Pistorius, C. W. F. T., Synthesis at High Pressure and Lattice Constants of Normal Cupric Carbonate, 447.

Informations – Informationen – Informazioni – Notes[1]

Wegmüller, F., Becher, R., Hoffmann, B., und Schenk, H. R., «Codeless Scanning», ein neues Verfahren der automatischen Dokumentation (Constructiones), 383.

Chimie et Chimie physique - Chemie und physikalische Chemie - Chimica e Chimico-Fisica - Chemistry and Physical Chemistry

Articles généraux – Übersichtsreferate
Articoli riassuntivi – Surveys

Arigoni, D., Barton, D. H. R., Corey, J., and Jeger, O., in collaboration with Caglioti, L., Dev Sukh, Ferrini, P. G., Glazier, E. R., Melera, A., Pradhan, S. K., Schaffner, K., Sternhell, S., Templeton, J. F., and Tobinaga, S., The Constitution of Limonin, 41.
Arnott, S., Davie, A. W., Robertson, J. M., Sim, G. A., and Watson, D. G., The Structure of Limonin, 49.
Bickel, H., Gäumann, E., Keller-Schierlein, W., Prelog, V., Vischer, E., Wettstein, A., und Zähner, H., Über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine, und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotika Sideromycine, 129.
Bovet, D., Carpi, A., et Virno, M., Pharmacodynamie de la circulation cérébrale, 1.
Freudenberg, K., Catechine und Hydroxy-flaviandole als Gerbstoffbildner, 101.
Klyne, W., and Prelog, V., Description of Steric Relationships Across Single Bonds, 521.
Kuhn, H., und Sperling, W., Vorgänge bei pH-Änderung und bei Belichtung eines Anthocyanidins, 237.
Röhrborn, G., Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene, 523.
Schlittler, E., and Taylor, W. I., A View of Progress in the Chemistry of Indole Alkaloids, 244.
Stoll, A., Aus der Chemie der Naturstoffe, 85.

Brèves communications – Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni – Brief Reports

Agnello, E. J., Pinson, R., Jr., Figdor, S. K., Hughes, G. M. K., Ordway, H. W., Bloom, B. M., and Laubach, G. D., The Synthesis of Corticosteroids Methylated at C_{21}, 357.
Aprison, M. H., and Ferster, C. B., Behavioral Effects of 5-Hydroxytryptophan, 159.
Axelrod, J., Enzymatic Conversion of Metanephrine to Normetanephrine, 502.
Baker, H., Frank, O., Pasher, I., Sobotka, H., Nathan, H. A., Hutner, S. H., and Aaronson, S., Elaboration of Vitamin B_{12} by *Escherichia coli*, 187.
Bein, H. J., and Jaques, R., The Antitoxic Effect of Aldosterone, 24.
Boissonnas, R. A., Guttmann, St., Jaquenoud, P.-A., Konzett, H., and Stürmer, E., Synthesis and Biological Activity of Peptides Related to Bradykinin, 326.
Bon, W. F., Physikalisch-chemische Untersuchungen eines komplexen Eiweisses: das lösliche Eiweiss der Augenlinse, α-Crystallin, 485.
Breuer, Judith, und Lempert, K., Über die Reaktion des 5,5-Diphenylglykocyamidins und seiner N-Alkylderivate mit Ammoniak und Aminen, 107.
Brossi, A., Brener, Z., Pellegrino, J., Stohler, H., und Frey, J. R., Stereospezifität der Wirkung von Emetin, 64.
Chatterjea, J. N., and Mukherjee, H., Cyclisation of α-Benzylhomophthalic Acids, 439.
Cholnoky, L., und Szabolcs, J., Bemerkungen zur Struktur des Capsorubins, 483.

[1] Seules les informations les plus importantes sont indiquées. – Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. – Si riportano soltanto le informazione più importanti. – Only the most important notes are cited.

Da Re, P., and Verlichi, L., A New Synthesis of 3-Substituted Chromanones, 301.
Djerassi, C., Archer, A. A. P. G., George, T., Gilbert, B., Shoolery, J. N., and Johnson, L. F., Alkaloid Studies XXV. The Structures of the Aspidosperma Alkaloids Cylindrocarpine and Cylindrocarpidine, 532.
Dongorozi, C.-S., Propos sur une nouvelle moutarde azotée, 351.
Erspamer, V., Glässer, A., and Mantegazzini, P., Pharmacological Actions of 4-Hydroxytryptamine and 4-Hydroxytryptophan, 505.
Erspamer, V., Glässer, A., Nobili, B. M., and Pasini, C., The Fate of 4-Hydroxytryptophan in the Rat Organism, 506.
Fallab, S., und Erlenmeyer, H., Zur Wirkungsweise einiger Katalase-Inhibitoren, 59.
Fishman, J., and Djerassi, C., On the Conformation of Substituted Cyclopentanones. Rotatory Dispersion and Spectral Data of some Steroidal α-Halocyclopentanones, 138.
Frady, Janice, and Clark, J. B., Induced Radiation Sensitivity with four Radiation Protective Chemicals, 150.
Gautier, A., Technique de coloration histologique de tissus inclus dans les polyesters (Pro Experimentis), 124.
Gilbert, B., Antonaccio, L. D., Archer, A. A. P. G., and Djerassi, C., Alkaloid Studies XXIII. Isolation of Four New Aspidosperma Alkaloids: Cylindrocarpine, Refractine, Pyrifoline, and Pyrifolidine, 61.
Gilchrist, T., and Reed, R. I., The Electron-Induced Dissociation of some Monoterpenoids, 134.
Giordano, C., Bloom, J., and Merrill, J. P., Preparation of Monoaminoxydase, 346.
Glässer, A., and Mantegazzini, P., The Action of 5-Hydroxy-DL-Tryptophan and 5-Hydroxy-Tryptamine on the Cortical Electrical Activity of the 'Midpontine Pretrigeminal Preparation', 213.
Goldstein, M., Friedhoff, A. J., and Sandler, G., The Relative Metabolic Rates of Norepinephrine-7-H^3 and Epinephrine-1-C^{14}, 211.
Goldstein, M., Friedhoff, A. J., Wortis, S. B., and Gertner, S. B., The Differences in the Accumulation and Metabolism of Catechol Amines in Heart and Liver, 369.
Grünberger, D., Černá Jiřina, and Šorm, F., Intracellular Peptides of *Escherichia coli*, 54.
Harkin, J. M., and Cocia, Carmine J., Lignin and the Formation of Wood (Disputandum), 80.
Hemmerich, P., Über das Verhalten von Riboflavin-Semichinon gegen Metallionen. Modellstudien zur Metall-Flavoenzymkatalyse, 534.
Heusler, K., Kalvoda, J., Meystre, Ch., Wieland, P., Anner, G., Wettstein, A., Cainelli, G., Arigoni, D., und Jeger, O., Partialsynthese des Aldosterons, 21.
Hofmann A., und Tscherter, A., Isolierung von Lysergsäure-Alkaloiden aus der mexikanischen Zauberdroge Ololiuqui (*Rivea corymbosa* (L.) Hall. f.), 414.
Huffman, J. W., The Stereochemistry of some Naturally Occuring Guainolides and Isophotosantonic Lactone, 120.
Hull, L. D., Eltherington, L. G., and Horita, A., The Antagonism of Adrenergic Blockade by Dichloroisoproterenol (DCI), 368.
Immer, H., Mihailović, M. Lj., Schaffner, K., Arigoni, D., und Jeger, O., Zur Umsetzung von 3α-Hydroxy-5β-Steroiden mit Blei(IV)-acetat, 530.
Jaques, R., und Meier, R., Über eine Strahlenschutzwirkung von Apresolin und C 5864-Su (2-Octahydro-azocinyl-äthyl-guanidin), 75.
Jaques, R., Küttner, K., Bein, H. J., und Meier, R., «Bindung» eines synthetischen Polypeptides (Hypertensin) an Heparin und Freisetzung des Peptides durch Compound 48/80 *in vitro*, 147.
Jaques, R., and Meier, R., Pharmacological Characteristics of Bradykinin B, 371.
Kappeler, H., and Schwyzer, R., Synthetic Peptides Related to the Corticotropins (ACTH) and the Melanophore Stimulating Hormones (MSH) Possessing Corticotropin Releasing Activity (CRF-Activity), 415.
Konzett, H. and Boissonnas, R. A., Biological Properties of Synthetic Bradykinin, 456.
Kuhn, W., Ebner, G., Kuhn, H. J., und Walters, D. H., Kontraktiles Redox-System bestehend aus reinem Polyvinylalkohol in Gegenwart von 2-Methylnaphtochinon-1,4, 106.
Lal, M. B., and Shrivastava, S. C., Some Histochemical Observations on the Cuticle of *Fasciola indica* Verma, 1953, 185.
Lilleheil, G., and Naess, K., Presynaptic Effect of D-Tubocurarine, 550.
Lotmar, Ruth, Der Einbau von ^{35}S in die Kostalknorpel von Meerschweinchen unter Einfluss verschiedener Glucocorticoide, 303.
Maffii, G., Fontanella, P., Schiatti, P., und Testa, E., Herstellung und biologische Wirkung des 16α-Methyl-desoxycorticosteronacetats, 422.
Marco, C. de, und Coletta, M., Spontane Transsulfuration zwischen organischen Thiosulfonsäuren und Sulfinsäuren, 534.
Mathieson, D. W., Jaques, B., Chapman, G. T., Arva, V. P., and Engel, B. G., The Structure of Cassamine and Erythrophlamine, 404.
Mazia, D., and Bucher, Nancy L. R., A Method for Avoidance of Electrostatic Flashing in Preparing Autoradiographs with Stripping Film (Pro Experimentis), 215.
Mazur, Y., and Sondheimer, F., 1,4-Carbonyl-Carbonyl Interactions, 181.
Nair, P. P., A Crystalline Molybdophosphoric Complex of Folic Acid, 193.
Neuss, N., and Cone, Nancy J., Alkaloids of Apocynaceae V. Hunterine, a New Alkaloid from *Hunteria eburnea* Pichon, 302.
Pillat, B. und Heistracher, P., Ein einfaches Verfahren zur Sichtbarmachung von Glasmikroelektroden mit Hilfe von Fluorescein (Pro Experimentis), 519.
Privat de Garhilhe, M., Gros, C., Porath, J., and Linder, Eva-Brita, Further Studies on Corticotropin Releasing Factor (CRF); Corticotropin Releasing Activity of Peptides, 414.
Rossum, J. M. van, Cornelissen, M. J. W. J., Groot, C. Th. P. de, and Hurkmans, J. A. Th. M., A New View on an Old Drug: Pilocarpine, 373.
Schaffner, K., Arigoni, D., und Jeger, O., Neuartige Umwandlungen bei den Steroiden, 169.
Schär, B., und Meier, R., Hemmung der durch Proteuslipopolysaccharide gesteigerten Leukozytenemigration *in vitro* durch antiinflammatorische Corticosteroide, 315.
Schreiber, K., und Ripperger, H., Über die Konstitution von Solanocapsin, 536.
Sensi, P., Timbal, M. T., and Maffii, G., Rifomycin IX. Two New Antibiotics of Rifomycin Family: Rifomycin S and Rifomycin SV. Preliminary Report, 412.
Shamma, M., The Conformation of 4.5-Substituted Aporphine Alkaloids, 484.
Sherlock, Margaret H., Sperber, N., and Topliss, J., 3-Haloalkyl-Dihydrobenzothiadiazine Dioxides as Potent Diuretic Agents, 184.
Shukla, J. P., and Prabhu, K. A., Studies on Biosynthesis of Sucrose, 202.
Siegel, S. M., Phenol-Mineral Interactions: The Oxidation of Pyrogallol and other *o*-Diphenols on Silica Gel, 358.
Stadler, P. A., Eschenmoser, A., Sundt, E., Winter, M., und Stoll, M., Notiz über das Vorkommen isoprenoider C_5-Alkohole in ätherischen Ölen, 283.
Stevens, G. de, Werner, L. H., Barrett, W. E., Chart, J. J., and Renzi, A. H., The Chemistry and Pharmacology of Hydrotrichlorothiazide, 113.
Taylor, T. G., The Sodium and Potassium of Bone Mineral, 109.
Thomas, A. F., and Müller, J. M., Triterpene Acids from *Commiphora glandulosa* Schinz, 62.
Utzinger, G. E., Cystine Monosulfoxide, 136.
Vestermark, A., and Boström, H., 10. On the Sulphurylation of Mono-, Di-, and Trihydric Phenols, 408.
Waser, P. G., Struktur und Wirkung von muscarinähnlichen Verbindungen, 347.
Wheeler, D. M. S., and Huffman, J. W., The Stereochemistry of Reduction by Complex Metal Hydrides. (Disputandum), 516.
Willems, J., Über die orientierte Aufwachsung (Epitaxie) von Polyacrylnitril auf den Spaltflächen von KCl und NaCl, 530.
Wilson, J. M., Electron Impact and Molecular Dissociation. Part IV, 403.
Wostmann, B. S., and Knight, P. L., The Effect of Methyl Alcohol on the Conversion of Thiamine to Thiochrome, 500.

[1] Seules les informations les plus importantes sont indiquées. – Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. – Si riportano soltanto le informazioni più importanti. – Only the most important notes are cited.

Informations – Informationen – Informazioni – Notes[1]

Brenner, M., und Niederwieser, A., Dünnschicht-Chromatographie von Aminosäuren (Studiorum Progressus), 378.
Congressus. Internationales Symposium über Polarisationsphänomene mit Nukleonen, 128.
Congressus, 520.
Corrigendum, 168, 568.
Hess, R., Bach, R., und Deuel, H., Modelle für Reaktionen zwischen organischen und mineralischen Substanzen im Boden (Cogitationes), 38.
Libby, W. F., Nobelpreis für Chemie 1960, 567.
Lott, H. V., Eine einfache Apparatur zur serienweisen Redoxtitration (Pro Laboratorio), 431.
Nenitzescu, C. D., Eine neue Umlagerung der Phenylalkane und ihre Beziehung zur Friedel-Crafts-Reaktion (Studiorum Progressus), 332.
Wallenberger, F. T., The Specificity of Reactions of Polycyclic Aromatics. II. Polarographic Reductions (Cogitationes), 83.
Wegmüller, F., Becher, R., Hoffmann, B., und Schenk, H. R., «Codeless Scanning», ein neues Verfahren der automatischen Dokumentation (Constructiones), 383.
Wettstein, A., Fortschritte der Arzneimittelforschung (Acta Comparata), 432.
Wiesendanger, H. U. D., and Pasternak, R. A., An Ultra-High Vacuum System Using an Oil-Diffusion Pump with a Non-Refrigerated Isolation Trap (Pro Experimentis), 467.

Zoologie, Botanique et Microbiologie - Zoologie, Botanik und Mikrobiologie - Zoologia, Botanica e Microbiologia - Zoology, Botany, and Microbiology

Articles généraux – Übersichtsreferate
Articoli riassuntivi – Surveys

Bösiger, E., Sur le rôle de la sélection sexuelle dans l'évolution, 270.
Frisch, K. von, Lindauer, M., und Daumer, K., Über die Wahrnehmung polarisierten Lichtes durch das Bienenauge, 289.
Heitz, E., Zur Kenntnis des lamellaren Musters in ausgewachsenen und der Kristallgitterstruktur in jungen Chloroplasten, 265.

Brèves communications – Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni – Brief Reports

Alleweldt, G., Aufhebung der Knospenruhe von Reben durch Rindite, 153.
Biswas, B. B., and Sen, S. P., The Effects of Nucleases on Photosynthetic CO_2 Fixation, 135.
Blaim, K., Einfluss der Wurzeln auf die Trigonellinsynthese bei *Coffea arabica*, 454.
Blumenthal-Goldschmidt, Shulamith, A Thermostable Substance from Lettuce Seeds and Seedlings Inhibiting β-Indolyl-acetic Acid Oxidation, 29.
Butler, C. G., Queen Recognition by Worker Honeybees (*Apis mellifera* L.), 424.
Chury, J., Über den Phytoöstrogengehalt einiger Pflanzen, 194.
Dietrich, J., Observations sur le fuseau, au cours de la méiose dans *Listera ovata*, au moyen de la microcardiographie, 108.
Follenius, E., et Porte, A., Cytologie fine des cellules interstitielles du testicule du poisson *Lebistes reticulatus* R, 190.
Hanson, L. Å., Raunio, V., and Wadsworth, C., A Method of Determining Electrophoretic Mobilities and Antibodies (Pro Experimentis), 327.
Jaffé, W. G., und Seidl, Dinah S. de, Über die Hemmung von Hurain, einer pflanzlichen Protease, durch Trypsininhibitoren, 505.
Jain, H. K., and Gupta, S. B., Genetic Nature of Self-Incompatibility in annual Chrysanthemum, 364.
Jande, S. S., Chromosome Mechanism in *Polididus armatissimus* (Reduviidae-Heteroptera), 440.
Lallier, R., Effets comparés de la β-propiolactone et du formol sur les propriétés inductrices de l'organisateur chez les amphibiens, 117.
Ledoux, L., and Metz, C. B., Inhibition of Sea Urchin Egg Cleavage by Ribonuclease. I. *Lytechinus variegatus-Arbacia punctulata*, 149.
Lemppenau, M. E., Über die Entstehung von Mehrfachbildungen der Flügelimaginalscheibe bei Großschmetterlingen, 281.
Lemppenau, Marga, Regenerattypen der Flügelimaginalscheibe bei *Antheraea pernyi* Guér. und anderen Großschmetterlingen, 539.
Mach, F., Elektronenoptische Untersuchungen über die Entstehung «stachliger» Streptomyces-Sporen, 142.
Maggiora, A., Brun, R., et Jadassohn, W., Effet de divers bois sur certains micro-organismes *in vitro*, 287.
Malini, S., *In vitro* Study of Fe-Cystine Chelate Implicated in Fusariose Wilt of Cotton, 496.
Menke, W., Das allgemeine Bauprinzip des Lamellarsystems der Chloroplasten, 537.
Mitchell, H. K., Chen, P. S., and Hadorn, E., Tyrosine Phosphate on Paper Chromatograms of *Drosophila melanogaster*, 410.
Neumann, J., The Uptake of Coumarin by *Helianthus* Hypocotyl Segments, 538.
Ochs, Gertrud, Quantitativer Nachweis eines Abbaus von Zellulose und Lignin in der rollkranken Rebe, 361.
Pant, N. C., Gupta, P., and Nayar, J. K., Physiology of Intracellular Symbiotes of *Stegobium paniceum* L. with Special Reference to Amino Acid Requirements of the Host, 311.
Parenti, U., Self-Fertilisation in *Ophryotrocha labronica*, 413.
Pilet, P. E., Action de la lumière sur le transport d'acide β-indolyl-acétique marqué par du C^{14}, 111.
Schadé, J. P., and Waal, F. C. de, An Adjustable Synchronized Electron Flash for Phase Contrast Micrography (Pro Laboratorio), 162.
Shah, R. V., A Modified Vital Staining Technique for Amphibian Eggs (Pro Experimentis), 165.
Srivastava, U. S., Secretory Cycle and Disappearance of the Prothoracic Glands in *Tenebrio molitor* L. (Coleoptera: Tenebrionidae), 445.
Szybalski, W., Sampling of Virus Particles and Macromolecules Sedimented in an Equilibrium Density Gradient (Pro Laboratorio), 164.
Thalacker, R., und Behrens, M., Zur Wahl der organischen Lösungsmittel bei der Gewinnung von Chloroplasten in nichtwässerigem Milieu (Pro Experimentis), 165.
Turian, G., et Schopfer, J.-F., Action anticaroténogène de la diphénylamine chez l'algue *Chlorella rubescens*, 138.

Informations – Informationen – Informazioni – Notes[1]

Congressus, 288, 568.
Martignoni, M. E., Problems of Insect Tissue Culture (Studiorum Progressus), 125.
Wegmüller, F., Becher, R., Hoffmann, B., und Schenk, H. R., «Codeless Scanning», ein neues Verfahren der automatischen Dokumentation (Constructiones), 383.

Chimie biologique, Physiologie et Médecine - Biochemie, Physiologie und Medizin - Biochimica, Fisiologia e Medicina - Biochemistry, Physiology, and Medicine

Articles généraux – Übersichtsreferate
Articoli riassuntivi – Surveys

Bloch, H., How Specific is Immunity?, 255.
Fontaine, M., Quelques problèmes physiologiques posés par le *Salmo Salar*. Intérêt de l'étude de la *smoltification* type de préparation au comportement migratoire, 433.
Meyer, K. F., Some Remarks Concerning the Ecology of Bedsonia Infections, 261.
Moser, H., Modern Approaches to the Study of Mammalian Cells in Culture, 385.
Sorkin, E., On the Structure and Production of Antibodies, 249.
Staehelin, M., Chemical Modifications of Virus Infectivity: Reactions of Tobacco Mosaic Virus and its Nucleic Acid, 473.
Suter, E., On the Role of Non-Specific Factors in the Pathogenesis of Infectious Disease, 258.
Witschi, E., Genetic and Postgenetic Sex Determination, 274.
Zeller, E. A., Studies on the Active Center of Monoamine Oxidase, 399.

[1] Seules les informations les plus importantes sont indiquées. – Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. – Si riportano soltanto le informazioni più importanti. – Only the most important notes are cited.

Abdel Kader, M. M., and Zaki, O., The Effect of Indole Derivatives on *Mycobacterium tuberculosis*, 140.
Albert, S., The Effect of Litter Rank on the Development of Mouse Lymph Nodes, 515.
Allgén, L.-G., Jönsson, B., Nauckhoff, B., Andersen, M.-L., Huus, I,, and Møller Nielsen, I., On the Elimination of Chlorprotixene in Rat and Man, 325.
Altschul, R., and Moroz, R., Influence of Glutathione on Serum Cholesterol in Rabbits, 543.
Anbar, M., Aviad, I., Rein, R., and Schorr, S., The Accumulation of 3-Iodo N,N, Diacet-6 Aminobenzoic Acid (IDAB) in Growth Areas of Bone, 443.
Anders, F., und Vester, F., Genetisch bedingte Tumoren und der Gehalt an freien Aminosäuren bei *Nicotiana*, 65.
Angervall, L., Enerbäck, L., and Westling, H., Urinary Excretion of 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Histamine in the Pregnant Rat, 209.
Aschheim, E., Ion Adsorption and Excitation. III, 152.
Aschheim, E., Adsorption and Active Transport, 305.
Augustinsson, K.-B., The Esterase Activity of Dog's Colostrum, 411.
Barta, K., und Bartova, A., Immunologische Eigenschaften der menschlichen, mit Heparin präzipitierten Plasmafraktion, 201.
Bassi, Maria, and Bernelli-Zazzera, A., Effects of Potassium Ions on Brain Respiration and Aminoacid Incorporation into Brain Protein *in vitro*, 430.
Bernal, R. M., Villegas-Castillo, A., and Espejo, O. P., Studies on Philippine Species of Rauwolfia. 1. Isolation of Reserpine and Rescinnamine from *Rauwolfia amsoniaefolia* A. DC., 353.
Bertler, Å., Rosengren, A.-M., and Rosengren, E., In Vivo Uptake of Dopamine and 5-Hydroxytryptamine by Adrenal Medullary Granules, 418.
Bertler, Å., Hillarp, N.-Å., and Rosengren, E., Storage of New-Formed Catecholamines in the Adrenal Medulla, 419.
Bhate, D. S., Hulyalkar, R. K., and Menon, S. K., Isolation of *iso*-Butyropyrrothine along with Thiolutin and Aureothricin from a *Streptomyces* sp., 504.
Bijtel, J. Hubertha, Does the Ectodermal Proctodaeum Participate in the Development of the Pronephric Duct in Urodele Amphibia ?, 74.
Boccacci, M., and Quintiliani, M., Effect of Iodoacetic Acid on the Total Excretion of Sodium and Potassium in Rats Exposed to X-Rays, 31.
Bolognari, A., Precisazioni sul Nucleolonema, 307.
Bolognari, A., Aspetti del nucleolo di cellule normali e patologiche, 361.
Boréus, L. O., and Chakravarty, N., The Histamine Content of Guinea Pig Mast Cells, 192.
Bose, Asoke, Localisation of Alkaline Phosphatase in the Development of the Vertebral Column in Chick, 144.
Braunsteiner, H., Niederberger, P., und Sailer, S., Quantitative Unterschiede der Serummukoproteine bei verschiedenen Spezies, 186.
Buzard, J. A., *In vitro* Inhibition of Anaerobic Glycolysis by Phenothiazine Ataractic Drugs, 153.
Campani, M., Cortinovis, R., and Zonta, A., Studies on Wound Healing: 1. Metabolism of ^{35}S in 'Repair Tissue' of Skin Wounds during the various Phases of Healing, 423.
Casu, Anna, Serotonin Inhibition of Liver Mitochondria Swelling *in vitro*, 489.
Cavallero, C., and Morera, P., Effect of Testosterone on the Nuclear Volume of Exorbital Lacrimal Glands of the White Rat (Glandula lacrimalis praeparotidea), 285.
Cavallero, C., Chiapino, G., Milani, F., and Casella, E., Uptake of ^{35}S Labelled Sulfate in the Exorbital Lacrymal Glands of Adult and Newborn Rats under Different Hormonal Treatment, 429.
Challice, C. E., and Edwards, G. A., The Intercalated Disc of the Goldfish Heart, 70.
Cole, J., and Dearnaley, D. P., Contrasting Tail and other Responses to Morphine and Reserpine in Rats and Mice, 78.
Costa, E., Garattini, S., and Valzelli, L., Interactions between Reserpine, Chlorpromazine, and Imipramine, 461.
Dengler, H., und Reichel, G., Untersuchungen zur intrazellulären Lokalisation der Renin- und Hypertensinase-Aktivität, 36.
Di Bella, S., Absorption of L-Lysine in the Small Intestine of Rats, 367.
Dikstein, S., and Birnbaum, D., The Mechanism of External Pancreatic Secretion, 365.
Dodt, E., und Jessen, K. H., Depression of Cone Sensitivity During Dark Adaptation, 205.
Dodt, E., and Elenius, V., Change of Treshold During Dark Adaption Measured with Orange and Blue Light in Cats and Rabbits, 313.
Ecklin, B., und Meier, R., Die lokale Leukocytenreaktion bei der intraperitonealen Infektion der Maus mit *E. coli*, 112.
Edery, H., and Schatzberg-Porath, G., Some Biological Properties of two Fluoro-Derivatives of Tryptamine, 200.
Edgren, R. A., and Calhoun, D. W., Oestrogen Antagonisms: the Effects of Various Steroids on the Uterine Growth Produced in Mice by Oestriol, 188.
Edgren, R. A., and Calhoun, D. W., Multiple Effects of Oestrone and Testosterone Propionate in Combination: Simultaneous Effects on Vaginal Keratinization and Uterine Growth, 544.
Emmelin, N., Malm, L., and Strömblad, R., Functional Union between Hypoglossal and Postganglionic Parasympathetic Nerve Fibres, 282.
Engelmann, F., Hormonal Control of Mating Behavior in an Insect, 69.
Euler, U. S. von, and Lishajko, F., Release of Noradrenaline from Adrenergic Transmitter Granules by Tyranine, 376.
Fahmy, A. R., Talaat, M., and Zachary, M. A., Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase after Hepatic Artery Ligature, 375.
Fine, J. M., et Battistini, A., Etude immunologique des Haptoglobines humaines individuelles, 57.
Fischer, R., et Rudali, G., Inhibition de la cancérogenèse spontanée chez les souris R III et AkR par des implants de tissus cancéreux modifiés, 33.
Garattini, S., Kato, R., and Valzelli, L,, Effect of Reserpine Analogues on Tissue Serotonin, 120.
Garattini, S., Kato, R., Lamesta, L., and Valzelli, L., Electroshock, Brain Serotonin, and Barbiturate Narcosis, 156.
Gey, K. F., and Pletscher, A., Post Mortem Increase of 5-Hydroxytryptamine in Rat Brain after 5-Hydroxytryptophan Administration, 372.
Ghadially, F. N., Some Etiological Factors in the Production of Malignant Melanoma, 312.
Ghanekar, D. S., and Braganca, B. M., Folic Acid Degradation by the Peroxidase from *Cicer arietinum*, 548.
Giacobini, E., Izikowitz, S., and Wegmann, A., The Urinary Excretion of Noradrenaline and Adrenaline during Acute Alcohol Intoxication in Alcoholic Addicts, 467.
Giarman, N. J., Potter, L. T., and Day, Margaret, Release of 5-Hydroxytryptamine and Histamine from Neoplastic Mast Cells by Alkaline Tissue Extracts, 492.
Gilboa-Garber, N., Nelken, D., and Gurevitch, J., The Osmotic Fragility of Thrombocytes of Laboratory Animals, 542.
Got, R., et Bourrillon, R., Action des enzymes sur la gonadotropine urinaire de ménopause, 495.
Green, M. N., Yerganian, G., and Meier, H., Elevated α-2-Serum Proteins as a Possible Genetic Marker in Spontaneous Hereditary Diabetes mellitus of the Chinese Hamster *(Cricetulus griseus)*, 503.
Gubański, M., and Kurstak, R., Glutamic Acid-Alanine Transaminase in Tobacco Leaves Infected with TMV, 407.
Guha, S. R., and Chakravarti, H. S., Glutaminase I Activity in Guinea Pig and Rabbit Liver and Kidney Tissues, 214.
Guha, S. R., and Chakravarti, H. S., The Correlation between Anion-Induced Mitochondrial Swelling and Glutaminase I Activity of Guinea Pig Liver, 451.
Hamburgh, M., Observations on the Neuropathology of 'Reeler', a neurological Mutation in Mice, 460.
Hatem, Simone, Relation entre la complexion de l'histamine par les carbures cancérigènes et l'effet solvant, 158.
Hatem, Simone, Histamine et métaux cancérigènes, 494.
Henrotte, J. G., Ranganathan, G., and Krishnamurthi, G., Normal Values of Plasma Potassium, Sodium, Cholesterol and Proteins and of Blood Glucose in South Indian People, in Reference to Western Standards, 350.
Heřmanský, F., and Vítek, J., The Role of Proconvertin and Stuart Factor in the Inactivation of Tissue Thromboplastin by Serum, 455.
Hirschfeld, J., and Söderberg, U., Autoradiographs of Human Sera Tagged with Radioactive Thyroxine and Investigated in Immuno-electrophoresis, 198.
Hník, P., Atrophy following Section of the Spinal Cord in the Rat, 326.

Holmqvist, Brigitta, Crossed Reflex Actions evoked by High Treshold Muscle Afferents, 459.
Janković, B. D., and Isaković, K., Immunological Tolerance in Chickens Induced by Blood Group Substance, 420.
Jasmin, G., Bois, P., and Mongeau, A., Effect of Cortisol and Norethandrolone on Inflammation and Tumor Growth, 212.
Jeljaszewicz, J., and Wlodarczak, K., Inhibitory Action of some Compounds on Staphylococcal Coagulase, 406.
Jordan, W. K., and Darwin, J., Preparation of Subcellular Particles from Brain Tissue by a Filtration Technique (Pro Experimentis), 167.
Káldor, A., and Szabó, Z., Studies on the Hypoglycemic Effect of 'Vincamin', 547.
Kanwar, K. C., Note on the Specificity of Mercuric Bromophenol Blue for the Cytochemical Detection of Proteins, 355.
Kaplan, W. D., and Sisken, J. E., Genetic and Autoradiographic Studies of Tritiated Thymidine in Testes of *Drosophila melanogaster*, 67.
Kato, R., Reduced Sensitivity to some Drugs 48 h after Chlorpromazine Treatment, 427.
Keler-Bačoka, M., Pučar, Z., and Benaš, A., A Paper Strip Electrophoretic Examination of the Action of Dextran in Colloidal Solution on Human Serum, 488.
Klaus, W., Lüllmann, H., und Muscholl, E., Der Einfluss von Acetylcholin auf die ^{42}Kalium-Abgabe postnataler, denervierter und reinnervierter Skeletmuskulatur, 498.
Koch, G., The Kinetic of Induction of Plaque Formation in Cell Monolayers by Ribonucleic Acid from Poliovirus, 490.
Konieczna-Marczýnska, B., and Skowron-Cendrzak, A., Hematological and Serological Investigations in Heteroparabiosis, 463.
Krejci, F., Thalmann, R., und Bornschein, H., Der Einfluss der Reizbedingungen auf den initialen Abfall der Cochlearpotentiale bei totaler Ischämie, 377.
Kritchevsky, D., Langan, J., and Whitehouse, M. W., Distributions of Cholesterol amongst Liver Subcellular Fractions, 452.
Krupp, P., und Monnier, M., Elektrophysiologische Analyse der Wirkung von Adenochrom auf das Kaninchengehirn, 206.
Kühl, Ilse, und Schubert, K., Wirkung von Δ^4-Cholesten-3,6-dion auf die Auslösung und Entwicklung von Tumoren, 549.
Kuk-Meiri, S., and Lichtenstein, N., Effect of Methanol and Dioxan on the Action of Chymotrypsin on L-Phenylalanine Methyl Ester, 114.
Kun, E., Klausner, Claire, and Fanshier, D. W., The Rate of Cleavage of β-Mercaptopyruvate by Rapidly Dividing Cells, 55.
Laudahn, G., Stabilisierung der oxydativen Phosphorylierung isolierter Mitochondrien durch artspezifische und artunspezifische Serumproteine, 444.
Libonati, M., and Segre, G., pH-Dependant Action of NaCl on Isolated Guinea Pig's Ileum, 314.
Lojda, Z., and Felt, V., The Histochemistry of Dehydrogenase Systems in the Aortae of Rabbits with Experimental Atherosclerosis, 514.
Lowenthal, J., MacFarlane, J. A., and McDonald, K. M., The Inhibition of Antidotal Activity of Vitamin K, against Coumarin Anticoagulant Drugs by its Chloro Analogue, 428.
Lundberg, A., and Norsell, U., Spinal Afferent Pathway of the Tactile Placing Reaction, 121.
Machova, J., Relationship between the Effectiveness of Cardiac Glycosides in Cats and their Interference with Red Cell Potassium Transport, 553.
Magos, L., Effect of the Methemoglobinemie on Heinz Body Formation, 197.
Marinari, U. M., e Nanni, G., Glicolisi anaerobia del pancreas di cavia, 510.
Mascitelli-Coriandoli, E., Das Reserpin bei experimenteller Thyreotoxikose: Seine Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes, 546.
Meier, H., and Brown, Barbara L., Protective Action of Irradiated Bone Marrow Cells, 145.
Meier, R., und Ecklin, B., Die Wirkung des Hydrocortisons auf die infektionsbedingte lokale Leukozytenansammlung, 204.
Meyers, W. M., and Burdon, K. L., Inhibition of Anaphylaxis in Mice by Pre-treatment with Cysteine, Lysine Ethyl Ester, and Tyrosine Ethyl Ester, 52.
Modi, V. V., and Patwa, D. K., Enzymatic Synthesis and Destruction of Carotenoids in Mango Extracts, 352.
Mokrasch, L. C., On the Thermogenic System of Hibernants, 318.
Monroy, A., and Vittorelli, M. L., On a Glycoprotein of Sea Urchin Eggs and its Changes Following Fertilization, 56.
Monroy, A., Incorporation of S^{35}-Methionine in the Microsomes and Soluble Proteins During the Early Development of the Sea Urchin Egg, 114.
Morrill, J. B., Jr., Concerning the free Amino Acids in the Hydroid Tubularia, 441.
Moussatché, H., et Prouvost-Danon, A., Influence de l'anaérobiose et de différentes tensions d'oxygène sur la libération d'histamine dans la réaction anaphylactique *in vitro*, 118.
Nagy, S., Rédei, A., and Karády, S., The Effect of Insulin on Production of Granulation Tissue in Rats, 121.
Nicolau, S. Gh., et Badanoiu, Al., L'action empêchante de la γ-globuline sur le développement de l'infection syphilitique expérimentale chez le lapin, 512.
Nikodijević, B., and Vanov, S., The Influence of Thenalidine on Reserpine- and Serotonin-Induced Gastric Ulcers in Rats, 464.
Novotný, I., and Kubišta, V., The Effect of Uncoupling Agents on Metabolism of Insect Muscle, 457.
Okada, T. S., Autoradiographic Study of Cartilage Differentiation in Organ Culture, 160.
Paasonen, M. K., and Pletscher, A., Inhibition of 5-Hydroxytryptamine Release from Blood Platelets by N^2-Isopropyl Isonicotinic Acid Hydrazide, 30.
Pasqualini, J. R., Zelnik, R. et Jayle, M. F., Séparation par chromatographie sur papier des 21 sulfates de corticostéroïdes, 317.
Paul, K. G., and Wiqvist, N., The Influence of Estradiol, Progesterone, and Relaxin on the Peroxidase Activity in the Uterus, 421.
Petera, V., und Lahn, V., Transaminasenaktivität nach Methyltestosteron-, Testosteronpropionat-, Chlorpromazin- und Methylthiouracilbehandlung, 453.
Piller, M., Beeinflussung der Bromsulphalein-Clearance durch Sulfonamide beim Kaninchen, 321.
Povoa, H., Jr., and Villela, G. G., Transaminase in Seminal Plasma of Man, 199.
Quevedo, W. C., Jr., and Isherwood, J. E., Antioxidant Activity of Mouse Liver and Kidney Extracts, 323.
Qutob, Z., Pressure Perception in *Ostariophysi*, 426.
Raacke, I. D., and Bové, J., Notes on the Hydroxamate Assay for Amino Acid Activating Enzymes, 195.
Rada, B., Blašković, D., Šorm, F., and Škoda, J., The Inhibitory Effect of 6-Azauracil Riboside on the Multiplication of Vaccinia Virus, 487.
Rauch, S., Elektrolytgehalt von Endo- und Perilymphe in den einzelnen Schneckenwindungen des Meerschweinchens ohne und mit Stimulation, 499.
R-Candela, R., Effect of the Glucagon on the Plasma Insulin-Activity after Hypophysectomy, 320.
Rerabek, J., Some Observations about Effects of Isologous Splenic Cells on Lethally Irradiated Mice, 557.
Retzlaff, E., and Fontaine, Joan, A Differential Staining Reaction Demonstrating Reciprocal Activity in Mauthner's Cells, 359.
Rindi, G., and Giuseppe, L. de, Thiamine and its Mono-, Di- and Triphosphoric Esters Content of Normal Rat Tissues, 447.
Röckert, H., and Sunzel, H., Skeletal Lesions Following Ingestion of Fluoridated Water, 155.
Roon, J. H. van, Haex, A. J. Ch., Seeder, W. A., and Jong, J. de, Clinical and Biochemical Analysis of Gluten Toxicity I, 209.
Rossi, F., and Zatti, M., Activation of Fatty Acids in the Liver in Carbon Tetrachloride Poisoning, 513.
Rudolph, G., Multiple Innervation von Muskelfasern im *M. vocalis* des Menschen, 551.
Rybak, B., et Burstein, M., Une combinaison chimique de la fertilisine (Pro Experimentis), 216.
Salmon, J., Adsorption de protéines par les plaquettes sanguines, 26.
Schotté, O. E., and Tallon, A., The Importance of Autoplastically Transplanted Pituitaries for Survival and for Regeneration of Adult *Triturus*, 72.
Schreiber, V., Rybák, M., and Kmentova, V., Effect of Non-Protein Fraction of Rabbit Hypothalamic Extract on the Function of Adenohypophysial Autografts in the Anterior Chamber of the Eye of Hypophysectomized Rats, 466.
Schwimmer, S., Carson, J. F., Makower, R. U., Mazelis, M., and Wong, F. F., Demonstration of Aliinase in a Protein Preparation from Onion, 449.

Siebert, G., Schmitt, A., Malortie, R. v., und Adloff, E., Thermische Denaturierung von Kaltblüter-Enzymproteinen, 491.
Šimáně, Z., and Urbančik, R., Decrease of Bacteriotropic Activity of Isoniazid on *M. tuberculosis* in the Presence of Anthranilic Acid, 148.
Škreb, N., and Müller, M., Immediate Effects of UV Irradiation on the Isolated Rat Blastocyst, 146.
Smith, A. C., and Weel, P. B. van, On the Protease and Amylase Production in the Midgut Gland of Young and Mature African Snails, 60.
Sondergaard, E., Bieri, J. G., and Dam, H., Further Observations on the Effects of Selenium and Antioxidants on Exudative Diathesis in Chicks, 554.
Šorm, F., Škoda, J., and Kára, J., Antagonism between 5-Azauracil and Pyrimidine Precursors of Ribonucleic Acids in *Escherichia coli*, 304.
Šormová, Z., Šebesta, K., Bauerová, J., Melichar, O., and Šorm, F., Stimulation of Plant Development by Some Uracil Analogues, 189.
Sperti, L., and Xamin, E., Effects of Selective Intracranial Section and Stimulation of Vago-Accessory Roots. I. Afferent Fibers from Lungs and Aortic Area, 556.
Sperti, L., and Xamin, E., Effects of Selective Intracranial Section and Stimulation of Vago-Accessory Roots. II. Efferent Cardio-inhibitory Fibers, 556.
Spuhler, V., und Meyer, K., Einwirkung einiger Carbonylreagentien auf das Virus der Maul- und Klauenseuche (MKS), 509.
Stähelin, H., Über die Beeinträchtigung der Wirkung von Spindelgiften in der Zellkultur durch menschliches Serum sowie durch Seren verschiedener Tierspezies, 306.
Stefanović, V., Djukanović, A., Velašević, K., and Zivanović, D., The Investigation of the Action of Ultrasound on some Proteid Substances. Part II. The Action of Ultrasound on Diastase, 486.
Sterzl, J., Enhancement of Antibody Formation by Hypersensitivity Reaction, 518.
Stolk, A., Induction of Hepatic Cirrhosis in *Iguana iguana* by 3-Monohydroxycholanic Acid Treatment, 507.
Stolk, A., Changes in the Topographical Distribution of Glycogen in the Brain of *Iguana iguana* in Dependence on the Environmental Temperature, 508.
Strömblad, B. C. R., Adrenaline-Noradrenaline Content of the Submaxillary Gland of the Cat, 417.
Strömblad, B. C. R., Cholinesterase Activity in Skeletal Muscle after Botulinum Toxin, 458.
Tiedemann, H., und Risse, H. J., Über die Wirkung von Phenanthrenchinon (9, 10) und einer wasserlöslichen Transportform auf Glykolyse und Atmung des Ascites-Tumor, 319.
Tiszai, A., and Tényi, M., Serum and Liver Glutamate Oxalacetate Transaminase in Hepatectomized Rats, 116.
Toussaint, Ch., and Vereerstraeten, P., Renal Tubular Transport of Sodium During Sodium Chloride and Sodium Bicarbonate Loadings in the Normal Dog, 309.
Tsanev, R. G., and Markov, G. G., Nucleic Acid Content in Mouse Epidermis Separated from Dermis by Different Methods, 448.
Ugazio, G., Paper Electrophoresis of Soluble Proteins of Rat Liver Mitochondria, 349.
Vainio, T., Saxén, L., and Toivonen, S., Transfer of the Antigenicity of Guinea Pig Bone Marrow Implants to the Graft Tissue in Explantation Experiments, 27.
Vella, F., Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Thalassemia, 284.
Verne, J., et Droz, B., Déplacement de la radioactivité dans le ganglion cervical supérieur après injection de ^{35}S-Méthionine, 77.
Vester, F., Zur Indikation biochemischer Vorgänge durch kristallisierendes Kupferchlorid, 279.
Vidović, V. L., et Arnovljević-Branković, J., Effet de l'hypothermie modérée sur le comportement maternel de la rate, 558.
Vischer, E., und Wettstein, A., Enzymatische Hydrierungen im Ring A von Steroiden mittels Streptomyzeten, 355.
Weber, W., und Kriesten, K., Über die Ausschleusung nukleolärer Substanz im Milchdrüsenepithel der weissen Maus, 540.
Weckman, N., Local Constriction and Spasm of Large Arteries Elicited by Hypothalamic Stimulation, 34.
Williams, R. P., and Chao, K.-C., Occurrence of Soluble Pigments in the Genus *Bacillus*, 501.
Wyss, W., Kradolfer, F., und Meier, R., Cholesterin und Fettsäuren als Ersatz von Serum in der Kultur von *Trichomonas foetus*, 141.
Yoshida, Masao, Maintenance of Visual Cells *in vitro*, 363.
Zahradníc, R., and Chvapil, M., Study of the Relationship between the Magnitude of Biological Activity and the Structure of Aliphatic Compounds, 511.
Zinnari, A., Activation of Pancreatic Trypsinogen by Liver and Kidney Mitochondria, 446.

Informations – Informationen – Informazioni – Notes[1]

Amiel, J. L., et Mathé, G., Injection à des souris nouveau-nées de cellules hématopoïétiques homologues de donneurs adultes ou embryonnaires. Fréquence de la greffe érythroblastique et de la «Runt Disease» (Studiorum Progressus), 563.
Bulder, C. J. E. A., A Simple Device for Steady State Cultures of Microbes (Pro Experimentis), 565.
Burnet, F. M., Nobelpreis für Medizin 1960, 568.
Congressus/Nota, 288.
Congressus, 336.
Medawar, P. B., Nobelpreis für Medizin 1960, 568.
Praemia. Fonds für den Ruzicka-Preis 1960, 128.
Rieder, H. P., Ritzel, G., Spiegelberg, H., und Gnirss, F., Serologische Versuche zum Nachweis von «Taraxein» (Studiorum Progressus), 561.
Rinderknecht, H., A New Technique for the Fluorescent Labelling of Proteins (Pro Experimentis), 430.
Roussev, G. K., Methods of Obtaining and Mode of Action of Stage Ontogenins (Studiorum Progressus), 329.
Schlieper, C., Flügel, H., and Rudolf, J., Temperature and Salinity Relationships in Marine Bottom Invertebrates (Cogitationes), 470.
Wegmüller, F., Becher, R., Hoffmann, B., und Schenk, H. R., «Codeless Scanning», ein neues Verfahren der automatischen Dokumentation (Constructiones), 383.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES - SACHREGISTER
INDICE ALFABETICO GENERALE - INDEX OF SUBJECTS

A = Articles généraux – Übersichtsreferate – Articoli riassuntivi – Surveys
B = Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports
C = Nouveaux livres – Buchbesprechungen – Recensioni – Reviews
D = Informations – Informationen – Informazioni – Notes

Confecit R. Jaeger, Mainz

Absorption of L-Lysine in the small intestine of rats, *B* 367.
Achatina fulica, v. Protease, Amylase.
Acta comparata; Fortschritte der Arzneimittelforschung, *B* 432.
ACTH, v. Corticotropins.
Active center of monoamine oxidase, *A* 399.
Adaptation, v. Dark adaptation.
Adenosinnucleotide; das Reserpin bei experimenteller Thyreotoxikose: seine Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes, *B* 546.
Adrenal medulla, v. Catecholamines.
Adrenal medullary granules, v. Dopamine.
Adrenalin, v. Urinary excretion.

[1] Seules les informations les plus importantes sont indiquées. – Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. – Si riportano soltanto le informazioni più importanti. – Only the most important notes are cited.

Adrenalin-noradrenaline content of the submaxillary gland of the cat, *B* 417.
Adrenergic blockade; the antagonism of adrenergic blockade by dichloroisoproterenol (DCI), *B* 368.
Adrenochrom; elektrophysiologische Analyse der Wirkung von Adrenochrom auf das Kaninchengehirn, *B* 206.
Adsorption and active transport, *B* 305.
Ätherische Öle; Notiz über das Vorkommen isoprenoider C_5-Alkohole in ätherischen Ölen, *B* 283.
Afferent fibers from lungs and aortic area, v. Vago-accessory roots.
Albumine, v. Plaquettes sanguines.
Alcohol intoxication, v. Urinary excretion.
Aldosteron; Partialsynthese des Aldosterons, *B* 21.
–; the antitoxic effect of aldosteron, *B* 24.
–, v. Steroide.
Aliinase; demonstration of aliinase in a protein preparation from onion, *B* 449.
Aliphatic compounds, v. Biological activity.
Alkaline tissue extracts, v. 5-Hydroxytryptamine.
Alkaloids, v. Aspidosperma alkaloids.
–, v. Indole alkaloids.
Alkohole, v. ätherische Öle.
Amino acids, v. *Tubularia*.
Aminoacid incorporation, v. Brain respiration.
Amino acid requirements; physiology of intracellular symbiotes of *Stegobium paniceum* L. with special reference to amino acid requirements of the host, *B* 311.
Aminobenzoic acid; 3-iodo N.N.diacet-6 aminobenzoic acid (IDAB) in growth areas of bone, *B* 443.
Aminosäure, v. Tumore.
Aminosäuren, v. Dünnschicht-Chromatographie.
Amphibian eggs; a modified vital staining technique for amphibian eggs, *B* 165.
Amylase; on the protease and amylase production in the midgut gland of young and mature african snails, *B* 60.
Anaérobiose, v. Histamine.
Anaphylaktische Reaktion, v. Histamine.
Anaphylaxis; inhibition of anaphylaxis in mice by pre-treatment with cysteine, lysine ethyl-ester, and tyrosine ethyl-ester, *B* 52.
Anthereaea pernyi, v. Flügelimaginalscheibe.
Anthocyanidin; Vorgänge bei pH-Änderungen und bei Belichtung eines Anthocyanidins, *A* 237.
Anthranilic acid, v. Isoniazid.
Antibiotika, eisenhaltige; über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine, und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotika Sideromycine, *A* 129
Antibodies; a method of determining electophoretic mobilities of antibodies, *B* 327.
–; on the structure and production of antibodies, *A* 249.
Antibody formation; enhancement of antibody formation by hypersensitivity reaction, *B* 518.
Antibody synthesis, v. Antibodies.
Antidotal activity, v. Vitamin K_1.
Antigenicity, v. Explantation.
Antioxidants, v. Selenium.
Aortae, v. Dehydrogenase systems.
Apis mellifera L.; queen recognition by worker honeybees, *B* 424.
Apocynaceae, v. Hunterine.
Aporphine alkaloids; the conformation of 4,5-substituted aporphine alkaloids, *B* 484.
Apresolin, v. Strahlenschutzwirkung.
Arbacia punctulata, v. Sea urchin.
L-Arginin, v. Moutarde azotée.
Arteries, v. Spasm of large arteries.
Ascites-Tumor; über die Wirkung von Phenanthrenchinon (9,10) und einer wasserlöslichen Transportform auf Glykolyse und Atmung des Ascites-Tumor, *B* 319.
Aspidosperma alkaloids; alkaloid studies XXIII. Isolation of four new aspidosperma alkaloids: cylindrocarpine, refractine, pyrifoline, and pyrifolidine, *B* 61.
–; alkaloid studies XXV. The structures of the aspidosperma alkaloids cyclindrocarpine and cylindrocarpidine, *B* 532.
Ataractic drugs; *in vitro* inhibition of anaerobic glycolysis by phenothiazine drugs, *B* 153.
Atherosclerosis; the histochemistry of the dehydrogenase systems in the aortae of rabbits with experimental atherosclerosis, *B* 514.
Atmung, v. Phenanthrenchinon.
Aufsetzreaktion, exterozeptive, v. Tactile placing reaction.
Auge, v. Bienenauge.
Augenlinse, v. α-Crystallin.
Aureothricin, v. Butyropyrrothine.
Autografts, adenohypophysial, v. Hypothalamic extract.
Autoradiographic study of cartilage differentiation in organ culture, *B* 160.
Auxine; action de la lumière sur le transport d'acide β-indolylacétique marqué par du C^{14}, *B* 111.
Auxine-Oxydase, v. Lettuce seeds.
5-Azauracil; antagonism between 5-azauracil and pyrimidine precursors of ribonucleic acids in *Escherichia coli*, *B* 304.
6-Azauracil riboside; the inhibitory effect of 6-azauracil riboside on the multiplication of vaccinia virus, *B* 487.

B*acillus;* occurence of soluble pigments in the genus *Bacillus*, *B* 501.
Barbiturate; electroshock, brain serotonin, and barbiturate narcosis, B 156.
Bedsonia infections; some remarks concerning the ecology of *Bedsonia* infections, *A* 261.
Behavioral effects of 5-hydroxytryptophan, *B* 159.
Behrens-Methode, v. Chloroplasten.
Benzylhomophthalic acid, v. Cyclisation.
Bienenauge; über die Wahrnehmung des polarisierten Lichtes durch das Bienenauge, *A* 289.
Biochemische Indikation, v. Kupferchlorid.
Biological activity; study of the relationship between the magnitude of biological activity and the structure of aliphatic compounds, *B* 511.
Blastocyst; immediate effects of UV-irradiation on the isolated rat blastocyst, *B* 146.
Blei(IV)-acetat; zur Umsetzung von 3α-Hydroxy-5β-Steroiden mit Blei(IV)-acetat, *B* 530.
Blood group substance, v. Immunological tolerance.
Blood lipids, v. γ-Irradiation.
Bloodplasma; normal values of plasma potassium, sodium, cholesterol and proteins and of blood glucose in south indian people, in reference to western standards, *B* 350.
Blütenfarben, v. Anthocyanidin.
Bodenbildung; Modelle für Reaktionen zwischen organischen und mineralischen Substanzen im Boden, *D* 38.
Bois; effect de divers bois sur certains microorganismes *in vitro*, *B* 287.
Bonds, v. Single bonds.
Bone formation, v. Phosphatase.
Bone mineral; the sodium and potassium of bone mineral, *B* 109.
Botulinum toxin, v. Skeletal muscle.
Bradykinin; synthesis and biological activity of peptides related to bradykinin, *B* 326.
–; biological properties of synthetic bradykinin, *B* 456.
–; pharmacological characteristics of bradykinin B, *B* 371.
Brain; changes in the topographical distributation of glycogen in the brain of *Iguana iguana* in dependence of the environmental temperature, *B* 508.
–, v. Hydroxytryptamine.
Brain proteins; v. Brain respiration.
Brain respiration; effects of potassium ions on brain respiration and aminoacid incorporation into brain proteins *in vitro*, *B* 430.
Brain serotonin; electroshock, brain serotonin, and barbiturate narcosis, *B* 156.
Brain tissue; preparation of subcellular particles from brain tissue by a filtration technique, *B* 167.
α-Bromcyclopentanones; on the conformation of substituted Cyclopentanones. Rotatory dispersion and spectral data of some steroidal α-halocyclopentanones, *B* 138.
Bromophenol; note on the specificity of mercuric bromophenol blue for the cytochemical detection of proteins, *B* 355.
Bromsulphalein-clearance; Beeinflussung der Bromsulphalein-Clearance durch Sulfonamide beim Kaninchen, *B* 321.
5-Bromuracil; stimulation of plant development by some uracil analogues, *B* 189.
iso-Butyropyrrothine; isolation of iso-butyropyrrothine along with thiolutin and aureothricin from a *Streptomyces sp.*, *B* 504.

Capsorubin; Bemerkungen zur Struktur des Capsorubins, *B* 483.
Cancérogenèse; inhibition de la cancérogenèse spontanée chez les souris R III et AkR par des implants de tissus cancéreux modifiés, *B* 33.

Carbon tetrachloride poisoning; activation of fatty acids in the liver in carbon tetrachloride poisoning, *B* 513.
1,4-Carbonyl-Carbonyl interactions, *B* 181.
Carbonylreagentien, v. Maul- und Klauenseuche.
Carbures cancérigènes, v. Histamine.
Carcinogenic substances, v. Métaux cancérigènes.
Carcinoma, v. Cancérogenèse.
Cardiac glycosides; relationship between the effectiveness of cardiac glycosides in cats and their interference with red cell potassium transport, *B* 553.
Carotenoids; enzymatic synthesis and destruction of carotenoids in mango extracts, *B* 352.
Carotinoide, v. Naturstoffe.
Cartilage differentiation; autoradiographic study of cartilage differentiation in organ culture, *B* 160.
Cassamine; the structure of cassamine and erythrophlamine, *B* 404.
Catechine, v. Gerbstoffbildner.
Catechol amines; the differences in the accumulation and metabolism of catechol amines in heart and liver, *B* 369.
–; storage of new-formed catecholamines in the adrenal medulla, *B* 419.
Cells; modern approaches to the study of mammalian cells in culture, *A* 385.
Cellules hématopoïétiques, v. «Runt disease».
Cerveau, v. Circulation cérébrale.
C. 5864 – Su, v. Strahlenschutzwirkung.
Chelatbildung; *in vitro* study of Fe-cystine chelate implicated in fusariose wilt of cotton, *B* 496.
Chick, v. Phosphatase.
Chlorella rubescens; action anticaroténogène de la diphénylamine chez l'algue *Chlorella rubescens*, *B* 138.
Chlorophyll, v. Naturstoffe.
Chloroplasten; zur Kenntnis des lamellaren Musters in ausgewachsenen und der Kristallgitterstruktur in jungen Chloroplasten, *A* 265.
–; zur Wahl der organischen Lösungsmittel bei der Gewinnung von Chloroplasten in nichtwässerigem Milieu, *B* 165.
–; das allgemeine Bauprinzip des Lamellarsystems der Chloroplasten, *B* 537.
Chlorpromazin, v. Ataractic drugs.
–, v. Transaminasenaktivität, Reserpine.
Chlorpromazine treatment; reduced sensitivity to some drugs 48 h after chlorpromazine treatment, *B* 427.
Chlorprothixene; on the elimination of chlorprothixene in rat and man, *B* 325.
Δ^4-Cholesten-3,6-dion, v. Tumorentwicklung.
Cholesterin; Cholesterin und Fettsäuren als Ersatz von Serum in der Kultur von *Trichomonas foetus*, *B* 141.
Cholesterol; distributions of cholesterol amongst liver subcellular fractions, *B* 452.
–, v. Bloodplasma.
–, v. Glutathione.
Cholinesterase, v. Esterase activity.
Cholinesterase activity; cholinesterase activity in skeletal muscle after botulinum toxin, *B* 458.
Chromanones; a new synthesis of 3-substituted chromanones, *B* 301.
Chromatographie, v. Dünnschicht-Chromatographie.
Chromosome mechanism in *Polididus armatissimus* (Reduviidae-Heteroptera), *B* 440.
Chrysanthemum carinatum, v. Self-incompatibility.
Cicer arietinum, v. Folic acid.
Circulation cérébrale; Pharmacodynamie de la circulation cérébrale, *A* 1.
Cirrhosis, v. Hepatic cirrhosis.
Coagulase, v. Staphylococcal coagulase.
Cochlearpotentiale; der Einfluss der Reizbedingungen auf den initialen Abfall der Cochlearpotentiale bei totaler Ischämie, *B* 377.
«Codeless scanning»; ein neues Verfahren der automatischen Dokumentation, *B* 383.
Coffea arabica; Einfluss der Wurzeln auf die Trigonellinsynthese bei *Coffea arabica*, *B* 454.
Cogitationes, *D* 38, *D* 83, 468, 470.
Coloration histologique; technique de coloration histologique de tissus inclus dans les polyester, *B* 124.
Colostrum, v. Esterase activity.
Commiphora glandulosa; Triterpene acids, *B* 62.
Comportement maternel, v. Hypothermie.
Compound 48/80; Bindung eines synthetischen Polypeptides (Hypertensin) an Heparin und Freisetzung des Peptides durch Compound 48/80 *in vitro*, *B* 147.
CO_2, v. Photosynthese.
Cone sensitivity; depression of cone sensitivity during dark adaptation, *B* 205.
Congressus, *B* 128, 288, 384, 336.
–; fifth europaen congress on molecular spectroscopy, *B* 520.
–; international congress on biophysics, *A* 402.
–; VIII International congress for microbiology, Canada, *B* 568.
Corpora allata, v. Mating behavior.
Corrigendum, *B* 40, 168, 472, 568.
Cortical activity, v. 5-Hydroxy-DL-tryptophan.
Corticoide, v. Aldosteron.
Corticosteroide, v. Leukozytenemigration, Séparation.
Corticosteroids; the synthesis of corticosteroids methylated at C_{21}, *B* 357.
Corticotropin releasing factor (CRF); corticotropin releasing activity of synthetic peptides, *B* 414.
Corticotropins; synthetic peptides related to the corticotropins (ACTH) and the melanophore stimulating hormones (MSH) possessing corticotropin releasing activity (CRF-activity), *B* 415.
Cortisol, v. Norethandrolone.
Coumarin anticoagulant drugs; the inhibition of antidotal activity of vitamin K_1 against coumarin anticoagulant drugs by its chloro analogue, *B* 428.
–; the uptake of coumarin by *Helianthus* hypocotyl segments, *B* 538.
Courants marins, v. Dynamique.
CRF, v. Corticotropin releasing factor.
Cricetulus griseus, v. Diabetes mellitus.
α-Crystallin; physikalisch-chemische Untersuchungen eines komplexen Eiweisses: das lösliche Eiweiss der Augenlinse, α-Crystallin, *B* 485.
Cu-Eiweisskomplexe; zur Indikation biochemischer Vorgänge durch kristallisierendes Kupferchlorid, *B* 279.
Culture; modern approaches to the study of mammalian cells in culture, *A* 385.
Culture of microbes, v. Microbes.
Cupric carbonate; synthesis at high pressure and lattice constants of normal cupric carbonate, *B* 447.
Curaresierung, v. Presynaptic effect.
Cyclisation of α-benzylhomophthalic acids, *B* 439.
Cyclopentanones; on the conformation of substituted Cyclopentanones. Rotatory dispersion and spectral data of some steroidal α-halocyclopentanones, *B* 138.
Cylindrocarpidine, v. Aspidosperma alkaloids.
Cylindrocarpine, v. Aspidosperma alkaloids.
Cysteine, v. Anaphylaxis.
Cystine, v. Chelatbildung.
Cystine sulfoxide, *B* 136.

Dark adaptation; change of threshold during dark adaptation measured with orange and blue light in cats and rabbits, *B* 313.
–; depression of cone sensitivity during dark adaptation, *B* 205.
DCA, v. 16α-Methyl-desoxycorticosteron-acetats.
DCI, v. Dichloroisoproterenol.
Dehydrogenase systems; the histochemistry of the dehydrogenase systems in the aortae of rabbits with experimental atherosclerosis, *B* 514.
Denaturierung; thermische Denaturierung von Kaltblüter-Enzymproteinen, *B* 491.
Desaminierung, v. Active center.
Dextran; a paper strip electrophoretic examination of the action of dextran in colloidal solution on human serum, *B* 488.
Diabetes mellitus; α-2-serum proteins as a possible genetic marker in spontaneous hereditary diabetes mellitus of the chinese hamster (*Cricetulus griseus*), *B* 503.
Diarylather, v. Electron impact.
Diastase; the investigation of the action of ultrasound on some proteid substances. Part II. The action of ultrasound on diastase, *B* 486.
Diathesis, v. Exudative diathesis.
Dichloroisoproterenol; the antagonism of adrenergic blockade by dichloroisoproterenol (DCI), *B* 368.
Dicumarol, v. Insektenmuskel.
1,4-Diketone; 1,4-carbonyl-carbonyl interactions, *B* 181.
2,4-Dinitrophenol, v. Insektenmuskel.
Diphénylamine, v. *Chlorella rubescens*.
5,5-Diphenylglykocyamidin; über die Reaktion des 5,5-Diphenylglykocyamidins und seiner N-Alkylderivate mit Ammoniak und Aminen, *B* 107.

Disputandum, *B* 80, 516.
Dissociation; the electron-induced dissociation of some monoterpenoids, *B* 134.
Diuretic agents, *v.* 3-Haloalkyl-dihydrobenzothiadiazine.
Diureticum, v. Hydrotrichlorothiazide.
Dokumentation, v. Codeless scanning.
DOPA-Auto-Oxydation, v. Liver, Kidney.
Dopamine; *in vivo* uptake of dopamine and 5-hydroxytryptamine by adrenal medullary granules, *B* 418.
Drosophila melanogaster; genetic and autoradiographic studies of tritiated thymidine in testes of *Drosophila melanogaster*, *B* 67.
–; tyrosine phosphate on paper chromatograms of *Drosophila melanogaster*, *B* 410.
Dünnschicht-Chromatographie von Aminosäuren, *B* 378.
Dynamique des courants marins, *A* 337.

Efferent cardio-inhibitory fibers, v. Vago-accessory roots.
Elba, v. Pleochroic-halos.
Electron flash, v. Phase contrast micrography.
Electron impact and molecular dissociation Part. IV, *B* 403.
Electrophoresis; paper electrophoresis of soluble proteins of rat liver mitochondria, *B* 349.
Electrophoretic mobilities; a method of determining electrophoretic mobilities of antibodies, *B* 327.
Electroshock, brain serotonin, and barbiturate narcosis, *B* 156.
Elektrolytgehalt von Endo- und Perilymphe in den einzelnen Schneckenwindungen des Meerschweinchens ohne und mit Stimulation, *B* 499.
Electrostatic flashing; a method for avoidance of electrostatic flashing in preparing autoradiographs with stripping film, *B* 215.
Elementarteilchen, v. Hochenergiephysik, Elementary particles.
Elementary particles; the particle concept and solid state physics, *A* 229.
Embryonalentwicklung, v. Ontogenins.
Emetin; Stereospezifität der Wirkung von Emetin, *B* 64.
Endolymphe, v. Elektrolytgehalt.
Enzymes; notes on the hydroxamate assay for amino acid activating enzymes, *B* 195.
Enzymproteine, v. Denaturierung.
Enzymzentren, v. Active center.
Epidermis, v. Nucleic acid.
Epi-limonol-jodacetat, v. Limonin.
Epinephrine-1-C^{14}, v. Norepinephrine-7-H^3.
Epitaxie, v. Polyacrylnitril.
Erythrophlamine; the structure of cassamine and erythrophlamine, *B* 404.
Erythrozyten, v. Methemoglobinemie.
Escherichia coli; antagonism between 5-azauracil and pyrimidine precursors of ribonucleic acids in *Escherichia coli*, *B* 304.
–; intracellular peptides, *B* 54.
–, v. Leukozytenreaktion.
–, v. Vitamin B_{12}.
Ethoxyquin, v. Exudative diathesis.
Esterase activity of dog's colostrum, *B* 411.
Estradiol; the influence of estradiol, progesterone and relaxin on the peroxidase activity in the uterus, *B* 421.
Évolution; sur le rôle de la sélection sexuelle dans l'évolution, *A* 270.
Excerpendi, ars, *B* 383.
Exitation; ion adsorption and exitation, *B* 152.
Experimentis, Pro –, *B* 124, 165, 167, 215, 216, 286, 327, 431, 467, 565.
Explantation; transfer of the antigenicity of guinea pig bone marrow implants to the graft tissue in explantation experiments, *B* 27.
Exudative diathesis; observations on the effects on selenium and antioxidants on exudative diathesis in chicks, *B* 554.
Eye chamber, anterior, v. Hypothalamic extract.

Facettenauge, v. Bienenauge.
Fasciola indica; some histochemical observations on the cuticle of *Fasciola indica* Verma, 1953, *B* 185.
Fatty acids, activation of fatty acids in the liver in carbon tetrachloride poisoning, *B* 513.
Favisme, v. Thalassemia.
Fe-Cystine, v. Chelatbildung.
Fertilisine; une combinaison chimique de la fertilisine, *B* 216.
Fertilization, v. Glycoprotein.
Fettsäuren, v. Cholesterin.
Flavoenzymkatalyse; über das Verhalten von Riboflavin-Semichinon gegen Metallionen. Modellstudien zur Metall-Flavoenzymkatalyse, *B* 534.
Flügelimaginalscheibe; über die Entstehung von Mehrfachbildungen der Flügelimaginalscheibe bei Großschmetterlingen, *B* 281.
–; Regenerattypen der Flügelimaginalscheibe bei *Anthereaea pernyi* Guér. und anderen Großschmetterlingen, *B* 539.
Fluorescein, v. Glasmikroelektroden.
Fluorescent labelling of proteins, a new technique, *B* 430.
Fluoridated water, v. Skeletal lesions.
Fluoro-derivatives, v. Tryptamine.
9-α-Fluorprednisolon, v. Corticosteroids.
Folic acid; a crystalline molybdophosphoric complex of folic acid, *B* 193.
Folic acid degradation by the peroxidase from *Cicer arietinum*, *B* 548.
Friedel-Crafts-Reaktion, v. Phenylalkane.
Fusarinsäure; in vitro study of Fe-cystine chelate implicated in fusariose wilt of cotton, *B* 496.

Ganglion cervical, v. Radioactivité.
Gastric ulcers; the influence of thenalidine on reserpine-and serotonin-induced gastric ulcers in rats, *B* 464.
Gehirn, v. Adrenochrom.
Gehirnhomogenate, v. Brain tissue.
Gehirnkreislauf, v. Circulation cérébrale.
Gerbstoffbildner; Catechine und Hydroxy-flavandiole als Gerbstoffbildner, *A* 101.
Geschlechtsbestimmung, v. Sex determination.
Glands, v. Prothoracic glands.
Glandula lacrimalis praeparotidea, v. Testosterone.
Glasmikroelektroden; ein einfaches Verfahren zur Sichtbarmachung von Glasmikroelektroden mit Hilfe von Fluorescein, *B* 519.
Gliadin, v. Gluten toxicity.
Glicolisi anaerobia del pancreas di cavia, *B* 510.
γ-Globuline, v. Syphilitique infection.
Glucagon, v. Hypophysectomy.
Glucocorticoide; der Einbau von ^{35}S in die Kostalknorpel von Meerschweinchen unter Einfluss verschiedener Glucocorticoide, *B* 303.
Glucose, v. Bloodplasma.
Glucose-6-phosphate dehydrogenase; erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and thalassemia, *B* 284.
Glutamic acid-alanine transaminase in tobacco leaves infected with TMV, *B* 407.
Glutaminase I activity; the correlation between anion-induced mitochondrial swelling and glutaminase I activity of guinea pig liver, *B* 451.
Glutaminase I activity in guinea pig and rabbit liver and kidney tissues, *B* 214.
Glutathione; influence of glutathione on serum cholesterol in rabbits, *B* 543.
Gluten toxicity; clinical and biochemical analysis of gluten toxicity, *B* 209.
Glycine, v. Radiation sensitivity.
Glycogen; changes in the topographical distribution of glycogen in the brain of *Iguana iguana* in dependence of the environmental temperature, *B* 508.
Glycoprotein; on a glycoprotein of the sea urchin eggs and its changes following fertilization, *B* 56.
Glykolyse, v. Ascites-Tumor.
Glycosides, v. Cardiac glycosides.
Goldfish heart; the intercalated disc of the goldfish heart, *B* 70.
Gonadotropine; action des enzymes sur la gonadotropine urinaire de ménopause, *B* 495.
Granulomtest, v. Insulin.
Greffe érythroblastique, v. «Runt disease».
Growth areas of bone, v. Aminobenzoic acid.
Guaianolides; the stereochemistry of some naturally occuring guaianolides and isophotosantonic lactone, *B* 120.

Hämin, v. Naturstoffe.
3-Haloalkyl-dihydrobenzothiadiazine dioxides as potent diuretic agents, *B* 184.
Haptoglobines; étude immunologique des haptoglobines humaines individuelles, B 57.
Healing, v. Wound healing.

Heart, v. Catechol amines.
, v. Goldfish heart.
Heinz body formation, v. Methemoglobinemie.
Helianthus, v. Coumarin.
Heparin; immunologische Eigenschaften der menschlichen mit Heparin präzipitierten Plasmafraktion, *B* 201.
–, v. Hypertensin.
Hepatektomie, v. Transaminase.
Hepatic artery ligature; serum glutamic oxaloacetic transaminase after hepatic artery ligature, *B* 375.
Hepatic cirrhosis; induction of hepatic cirrhosis in *Iguana iguana* by 3-monohydroxycholanic acid treatment, *B* 507.
Herzgewebe, v. Reserpin.
Heteroparabiosis; hematological and serological investigations in heteroparabiosis, *B* 463.
Hibernants, v. Thermogenic system.
Histamine; influence de l'anaérobiose et de différentes tensions d'oxygène sur la libération d'histamine dans la réaction anaphylactique *in vitro*, *B* 118.
–; relation entre la complexion de l'histamine par les carbures cancérigènes et l'effet solvant, *B* 158.
–, v. 5-Hydroxytryptamine.
–, v. Urinary excretion.
Histamine content of guinea pig mast cells, *B* 192.
Histamine et métaux cancérigènes, *B* 494.
Histamin-Liberatoren, v. Compound 46/80.
Hochenergiephysik, *A* 222.
Hormonal treatment, v. Lacrymal glands.
Hormone, v. Aldosteron.
–, v. Mating behavior.
Humusstoffe; Modelle für Reaktionen zwischen organischen und mineralischen Substanzen im Boden, *D* 38.
Hunterine; alkaloids of apocynaceae V. Hunterine, a new alkaloid from *Hunteria eburnea* Pichon, *B* 302.
Hurain; über die Hemmung von Hurain, einer pflanzlichen Protease durch Trypsininhibitoren, *B* 505.
Hydrides, v. Stereochemistry.
Hydrierungen, v. Steroide.
Hydrocortison, v. Leukozyten.
Hydrolyse, v. Phenylalanin-methyl ester.
Hydrotrichlorothiazide; the chemistry and pharmacology of hydrotrichlorothiazide, *B* 113.
Hydroxamate assay; notes on the hydroxamate assay for amino acid activating enzymes, *B* 195.
o-Hydroxyarylalkylketone, v. Chromanones.
3α-Hydroxy-5β-Steroide; zur Umsetzung von 3α-Hydroxy-5β-Steroiden mit Blei(IV)-acetat, *B* 530.
5-Hydroxy-DL-tryptophan; the action of 5-hydroxy-DL-tryptophan and 5-hydroxy-tryptamine on the cortical electrical activity of the midpontine pretrigeminal preparation, *B* 213.
5-Hydroxyindoleacetic acid, v. Urinary excretion.
5-Hydroxytryptamine; inhibition of 5-hydroxytryptamine release from blood platelets by N^2-isopropyl isonicotinic acid hydrazide, *B* 30.
–; pharmacological actions of 4-Hydroxytryptamine, *B* 505.
–; post mortem increase of 5-hydroxytryptamine in rat brain after 5-hydroxytryptophan administration, *B* 372.
–; release of 5-hydroxytryptamine and histamine from neoplastic mast cells by alkaline tissue extracts, *B* 492.
–, v. Dopamine.
–, v. 5-Hydroxy-DL-tryptophan.
–, v. Urinary excretion.
4-Hydroxytryptophan; pharmacological actions of 4-hydroxytryptophan, *B* 505.
–; post mortem increase of 5-hydroxytryptamine in rat brain after 5-hydroxytryptophan administration, *B* 372.
–; the fate of 4-hydroxytryptophan in the rat organism, *B* 506.
–, v. Behavioral effects.
Hypersensivity reaction, v. Antibody formation.
Hypertensin; Bindung eines synthetischen Polypeptides (Hypertensin) an Heparin und Freisetzung des Peptides durch Compound 48/80 *in vitro*, *B* 147.
Hypertensinase-Aktivität; Untersuchungen zur intrazellulären Lokalisation der Renin- und Hypertensinase-Aktivität, *B* 36.
Hypoglossal nerve fibres, v. Parasympathetic nerve fibres.
Hypoglycemic effect, v. Vincamin.
Hypophysectomized rats; effect of the non-protein fraction of rabbit hypothalamic extract on the function of adenohypophysial autografts in the anterior chamber of the eye of hypophysectomized rats, *B* 466.
Hypophysectomy; effect of the glucagon on the plasma insulin-activity after hypophysectomy, *B* 320.
Hypophysen-Transplantat, v. Regeneration.
Hypothalamic extract; effect of the non-protein fraction of rabbit hypothalamic extract on the function of adenohypophysial autografts in the anterior chamber of the eye of hypophysectomized rats, *B* 466.
Hypothalamic stimulation; local constriction and spasm of large arteries elicited by hypothalamic stimulation, *B* 34.
Hypothermie modérée sur le comportement maternel de la rate, *B* 558.

IDAB, v. Aminobenzoic acid.
Iguana iguana, v. Hepatic cirrhosis.
Ileum; pH-dependant action of NaCl on isolated guinea pig's ileum, *B* 314.
Imipramine, v. Reserpine.
Immunity, *A* 255.
Immunoelectrophoresis, v. Thyroxine.
Immunological tolerance in chickens induced by blood group substance, *B* 420.
Immunologische Eigenschaften der menschlichen mit Heparin präzipitierten Plasmafraktion, *B* 201.
Immunospecificity, v. Antibodies, Immunity.
Implants, v. Marrow implants, Cancérogenèse.
Indole; the effect of indole derivatives on *Mycobacterium tuberculosis*, *B* 140.
Indole alkaloids; a view of progress in the chemistry of indole alkaloids, *A* 244.
β-Indolyl-acetic acid oxidation; a thermostable substance from lettuce seeds and seedlings inhibiting β-indolyl-acetic acid oxidation, *B* 29.
β-Indolyl-Essigsäure, v. Auxine.
Infectious disease; on the role of non-specific factors in the pathogenesis of infectious disease, *A* 258.
Innervation, multiple, von Muskelfasern im *M. vocalis* des Menschen, *B* 551.
Insect-tissues, v. Tissue culture.
Insektenmuskel; the effect of uncoupling agents on metabolism of insect muscle, *B* 457.
Insulin; the effect of insulin on production of granulation tissue in rats, *B* 121.
Insulin-activity, v. Hypophysectomy.
Intercalated disc of the goldfish heart, *B* 70.
Interstitielle Zellen, v. *Lebistes reticulatus*.
Intracranial section; effects of selective intracranial section and stimulation of vago-accessory roots. I. Afferent fibers from lungs and aortic area. II. Efferent cardio-inhibitory fibers, *B* 556.
Invertebrates; temperature and salinity relationships in marine bottom invertebrates, *B* 470.
Iodoacetic acid; effect of iodoacetic acid on the total excretion of sodium and potassium in rats exposed to X-rays, *B* 31.
Ion adsorption and exitation, *B* 152.
IR-Spektren, v. 1,4-Diketone.
γ-Irradiation on blood lipids, *B* 537.
Ischämie, v. Cochlearpotentiale.
Isoniazid; decrease of bacteriotropic activity of isoniazid on *M. tuberculosis* in the presence of anthranilic acid, *B* 148.
Isophotosantonic lactone; the stereochemistry of some naturally occuring guaianolides and isophotosantonic lactone, *B* 120.
N^2-isopropyl isonicotinic acid hydrazide, v. 5-Hydroxytryptamine.

K, v. Bonemineral.
–, v. Bloodplasma.
K-excretion, v. Iodoacetic acid.
^{42}Kalium-Abgabe, v. Acetylcholin.
Kaninchengehirn, v. Adrenochrom.
Katalase-Inhibitoren; zur Wirkungsweise einiger Katalase-Inhibitoren, *B* 59.
Keratinization, vaginal; multiple effects of oestrone and testosterone propionate in combination: simultaneous effects on vaginal keratinization and uterine growth, *B* 544.
1,4-Ketoester, v. Diketone.
Ketone; the stereochemistry of reduction by complex metal hydrides, *B* 516.
Kidney; antioxidant activity of mouse liver and kidney extracts, *B* 323.
–, v. Glutaminase.
–, v. Trypsinogen.
Kidney homogenates, v. Renin-Aktivität.
Knochenmark, v. Phosphatase, Marrow cells.

Knospenruhe, v. Rindite.
Konstellation, partielle, v. Single bonds.
Konstitution, chemische; chemische Konstitution und mutagene Wirkung. I. Die Klassifizierung chemischer Mutagene, *A* 523.
Kostalknorpel, v. ^{35}S.
Kristallgitterstruktur, v. Chloroplasten.
Kupferchlorid; zur Indikation biochemischer Vorgänge durch kristallisierendes Kupferchlorid, *B* 279.

Laboratorio, Pro –, *B* 162, 164, 519.
Laboratory animals, v. Thrombocytes.
Lacrymal glands; uptake of ^{35}S labelled sulfate in the exorbital lacrymal glands of adult and newborn rats under different hormonal treatment, *B* 429.
Lactuca sativa, v. Lettuce seeds.
Leafroll-disease, v. Reben.
Lebergewebe, v. Cholesterol.
Lebistes reticulatus; cytologie fine des cellules interstitielles du testicule du poisson *Lebistes reticulatus* R., *B* 190.
Lettuce seeds and seedlings; a thermostable substance from lettuce seeds and seedlings inhibiting β-indolyl-acetic acid oxidation, *B* 29.
Leuchtfarben, v. Strahlendosis.
Leuchtzifferblätter, v. Strahlendosis.
Leukozyten; die Wirkung des Hydrocortisons auf die infektionsbedingte lokale Leukozytenansammlung, *B* 204.
Leukozytenemigration; Hemmung der durch Proteuslipopolysaccharide gesteigerten Leukozytenemigration *in vitro* durch antiinflammatorische Corticosteroide, *B* 315.
Leukozytenreaktion; die lokale Leukozytenreaktion bei der intraperitonealen Infektion der Maus mit *E. coli*, *B* 112.
Licht, polarisiertes; über die Wahrnehmung des polarisierten Lichtes durch das Bienenauge, *A* 289.
Lignin, v. Reben.
Lignin and the Formation of Wood, *B* 80.
Limonin; the constitution of limonin, *A* 41.
–; the structure of limonin, *A* 49.
Lipids, v. γ-Irradiation.
Listera ovata, v. Méiose.
Litter rank; the effect of litter rank on the development of mouse lymph nodes, *B* 515.
Liver; antioxidant activity of mouse liver and kidney extracts, *B* 323.
–, v. Catechol amines.
–, v. Glutaminase.
–, v. Mitochondria, Bloodplasma.
–, v. Trypsinogen, Mitochondrial swelling.
Liver mitochondria, v. Serotonin.
Lymph nodes; the effect of litter rank on the development of mouse lymph nodes, *B* 515.
Lymphogranuloma, v. *Bedsonia* infections.
Lysergsäure-Alkaloide aus der mexikanischen Zauberdroge Ololiuqui (*Rivea corymbosa* L.), *B* 414.
L-Lysine; absorption of L-lysine in the small intestine of rats, *B* 367.
Lysine ethyl ester, v. Anaphylaxis.
Lytechinus variegatus, v. Sea urchin.

M. *vocalis*, v. Innervation.
Macromolecules, v. Virus particles.
Malachite, v. Cupric carbonate.
Mammalian cells, v. Cells.
Mango extracts, v. Carotenoids.
Marrow cells; protective action of irradiated bone marrow cells, *B* 145.
Marrow implants; transfer of the antigenicity of guinea pig bone marrow implants to the graft tissue in explantation experiments, *B* 27.
Mast cells; the histamine content of guinea pig mast cells, *B* 192.
Mating behavior; hormonal control of mating behavior in an insect, *B* 69.
Maul- und Klauenseuche-Virus; Einwirkung einiger Carbonylreagentien auf das Virus der Maul- und Klauenseuche (MKS), *B* 509.
Mauthner's cells, v. Staining reaction.
Meeresströmungen, v. Dynamique.
Mehrfachbildungen; über die Entstehung von Mehrfachbildungen der Flügelimaginalscheibe bei Großschmetterlingen, *B* 281.
Méiose; observations sur le fuseau, au cours de la méiose dans *Listera ovata*, au moyen de la microradiographie, *B* 109.
Melanoma; some etiological factors in the production of malignant melanoma, *B* 312.
Melanophore stimulating hormones, v. Corticotropins.
Ménopause, v. Gonadotropine.
β-Mercaptopyruvate; the rate of cleavage of β-mercaptopyruvate by rapidly dividing cells, *B* 55.
Metal hydrides, v. Stereochemistry.
Metanephrine; enzymatic conversion metanephrine to normetanephrine, *B* 502.
Métaux cancérigènes et histamine, *B* 494.
Methemoglobinemie; effect of the methemoglobinemie on 'Heinz' body formation, *B* 197.
Methionine-S^{35}; incorporation of S^{35}-methionine in the microsomes and soluble proteins during the early development of the sea urchin egg, *B* 114.
^{35}S-Méthionine; déplacement de la radioactivité dans le ganglion cervical supérieur après injection de ^{35}S-méthionine, *B* 77.
Methyl alcohol, v. Thiamine.
16α-Methyl-desoxycorticosteron-acetat; Herstellung und biologische Wirkung des 16α-Methyl-desoxycorticosteronacetats, *B* 422.
Methyltestosteron, v. Transaminaseaktivität.
Methylthiouracil, v. Transaminasenaktivität.
Microbes; a simple devise for steady state cultures of microbes, *B* 565.
Microphotométrie; correction des erreurs de mesure en microphotométrie, *B* 559.
Microsomes; incorporation of S^{35}-methionine in the microsomes and soluble proteins during the early development of the sea urchin egg, *B* 114.
Midgut gland, v. Protease, Amylase.
Mikroautoradiographie; zur Methodik der Gefrierschnitt-Mikroautoradiographie, *B* 286.
Mikroelektroden, v. Glasmikroelektroden.
Milchdrüsenepithel; über die Ausschleusung nukleolärer Substanz im Milchdrüsenepithel der weissen Maus, *B* 540.
Mitochondria; paper electrophoresis of soluble proteins of rat liver mitochondria, *B* 349.
–, v. Serotonin.
Mitochondrial swelling; the correlation between anion-induced mitochondrial swelling and glutaminase I activity of guinea pig liver, *B* 451.
Mitochondrien, v. Phosphorylierung.
–, v. Renin-Aktivität.
Mitochondrien-Fraktion, v. Brain tissue.
Miyagawanella, v. *Bedsonia* infections.
MKS, v. Maul- und Klauenseuche.
Molecular dissociation, v. Electron impact.
Monoamine oxidase; studies on the active center of monoamine oxidase, *A* 399.
Monoaminoxydase; preparation of monoaminoxydase, *B* 346.
3-Monohydroxycholanic acid, v. Hepatic cirrhosis.
Monosulfoxide, v. Cystine sulfoxide.
Monoterpenoids, the electron-induced dissociation of some monoterpenoids, *B* 134.
Morphine, v. Tail responses.
MSH, v. Corticotropins.
Muscarinähnliche Verbindungen, Struktur und Wirkung, *B* 347.
Muscle; the effect of uncoupling agents on metabolism of insect muscle, *B* 457.
Muscle afferents, v. Reflex actions.
Muscle atrophy following section of the spinal cord in the rat, *B* 326.
Muskelfasern, v. Innervation.
Mutagene; chemische Konstitution und mutagene Wirkung. I. Die Klassifizierung chemischer Mutagene, *A* 523.
Mutationshäufigkeit, v. *Drosophila melanogaster*.
Mutterkornalkaloide, v. Naturstoffe.
Mycobacterium tuberculosis; effet de divers bois sur certains microorganismes *in vitro*, *B* 287.
–, v. Indole.

Na, v. Bloodplasma.
–, v. Bone mineral.
–, v. Sodium.
NaCl; pH-dependant action of NaCl on isolated guinea pig's ileum, *B* 314.
Na-excretion, v. Iodoacetic acid.

Na-hydrosulfite, v. Radiation sensitivity.
Naphthochinon, v. Vitamin K_1.
Naturstoffe; aus der Chemie der Naturstoffe, *A* 85.
Neoplastic mast cells; release of 5-hydroxytryptamine and histamine from neoplastic mast cells by alkaline tissue extracts, *B* 492.
Neuroleptikum, v. Chlorprothixene.
Nicotiana; genetisch bedingte Tumoren und der Gehalt an freien Aminosäuren bei *Nicotiana*, *B* 65.
5-Nitrouracil, v. 5-Bromuracil.
Nobelpreis 1960 für Chemie, *B* 567.
Nobelpreis 1960 für Medizin, *B* 568.
Nobelpreis 1960 für Physik, *B* 567.
Noradrenalin, v. Adrenalin.
Noradrenaline; release of noradrenaline from adrenergic transmitter granules by tyramine, *B* 376.
–, v. Urinary excretion.
Norepinephrine-7-H^3; the relative metabolic rates of norepinephrine-7-H^3 and epinephrine-1-C^{14}, *B* 211.
Norethandrolone; effect of cortisol and norethandrolone on inflammation and tumor growth, *B* 212.
Normetaphrine, v. Metanephrine.
Nota, *B* 288, *A* 438, 520.
Nuclear volume, v. Testosterone.
Nucleases; the effects of nucleases on photosynthetic CO_2 fixation, *B* 135.
Nucleic acid content in mouse epidermis separated from dermis by different methods, *B* 448.
Nucleoläre Substanz, v. Milchdrüsenepithel.
Nucleolo di cellule; aspetti del nucleolo di cellule normali e patologiche, *B* 361.
Nucleolonema; precisazioni sul nucleolonema, *B* 307.
Nucleonen, v. Polarisationsphänomene.

Oestriol, v. Uterine growth.
Oestrogen antagonisms; the effects of various steroids on the uterine growth produced in mice by oestriol, *B* 188.
Oestrone; multiple effects of oestrone and testosterone propionate in combination: simultaneous effects on vaginal keratinization and uterine growth, *B* 544.
Ololiuqui, v. *Rivea corymbosa*.
Onion, v. Aliinase.
Ontogenins; a method of obtaining and mode of action of stage ontogenins, *B* 329.
Ophryotrocha labronica, v. Self-fertilisation.
Organ culture, v. Cartilage differentiation.
Organisatormaterial, v. β-Propiolactone.
Orientierung, optische, v. Bienenauge.
Osmotic fragility, v. Thrombocytes.
Ostariophysi, v. Pressure perception.

Paarungsverhalten, v. Mating behavior.
Pancreas, v. Glicolisi.
Pancreatic secretion; the mechanism of external pancreatic secretion, *B* 365.
Paracentrotus lividus, v. Microsomes.
Parasympathetic nerve fibres; functional union between hypoglossal and postganglionic parasympathetic nerve fibres, *B* 282.
α-Particles; scattering of α-particles from nuclei, *A* 217.
Peptides; synthesis and biological activity of peptides related to bradykinin, *B* 326.
–, v. Corticotropin releasing factor.
Perilymphe, v. Elektrolytgehalt.
Peroxidase, v. Folic acid.
Peroxidase activity, v. Estradiol.
Phase contrast micrography; an adjustable synchronized electron flash for phase contrast micrography, *B* 162.
Phenanthrenchinon; über die Wirkung von Phenanthrenchinon (9, 10) und einer wasserlöslichen Transportform auf Glykolyse und Atmung des Ascites-Tumor, *B* 319.
Phenol, v. Radiation sensitivity.
Phenol-mineral interactions: the oxidation of pyrogallol and other *o*-diphenols on silica gel, *B* 358.
Phenols, v. Polyhydric phenols.
Phenothiazinderivate, v. Ataractic drugs.
L-Phenylalanin-methyl ester; effect of methanol and dioxan on the action of chymotrypsin on L-phenyl-alanine methyl ester, *B* 114.
Phenylalkane; eine neue Umlagerung der Phenylalkane und ihre Beziehung zur Friedel-Crafts-Reaktion, *B* 332.
Phosphatase; localisation of alkaline phosphatase in the development of the vertebral column in chick, *B* 144.
Phosphorylierung, oxydative; Stabilisierung der oxydativen Phosphorylierung isolierter Mitochondrien durch artspezifische und artunspezifische Serumproteine, *B* 444.
Photosynthese; the effects of nucleases on photo synthetic Co_2 fixation, *B* 135.
Phoxinus laevis, v. Pressure perception.
Phytoöstrogengehalt einiger Pflanzen, *B* 194.
Pigments; occurrence of soluble pigments in the genus *Bacillus*, *B* 501.
Pilocarpine; a new view on an old drug, *B* 373.
Plaquettes sanguines; adsorption de protéines par les plaquettes sanguines, *B* 26.
Plaque formation, v. Poliovirus.
Plasmafraktion, v. Heparin.
Pleochroic-halos; age of the pleochroic-halos of the quartz-monzonite of eastern Elba, *B* 439.
Polarisationsphänomene; internationales Symposium über Polarisationsphänomene mit Nukleonen, *B* 128.
Polarographic reductions, the specificity of reactions of polycyclic aromatics, *D* 83.
Polididus armatissimus, v. Chromosome mechanism.
Poliovirus; the kinetic of induction of plaque formation in cell monolayers by ribonucleic acid from poliovirus, *B* 490.
Polycyclic aromatics; the specificity of reactions of polycyclic aromatics. II. Polarographic reductions, *D* 83.
Polyacrylnitril; über die orientierte Aufwachsung (Epitaxie) von Polyacrylnitril auf den Spaltflächen von KCl und NaCl, *B* 530.
Polyhydric phenols; on the sulphurylation of mono-, di- and trihydric phenols, *B* 408.
Polyvinylalkohol v. Redox-System.
Postganglionic nerve fibres, v. Parasympathetic nerve fibres.
Potassium ions, v. Brain respiration.
Potassium transport, v. Cardiac glycosides.
Praefatio redactoris, *A* 216.
Praemia, *B* 128, 567.
Pressure perception in *Ostariophysi*, *B* 426.
Presynaptic effect of D-tubocurarine, *B* 550.
Proconvertin, v. Thromboplastin.
Proctodaeum ectodermal; does the ectodermal proctodaeum participate in the development of the pronephric duct in urodele amphibia, *B* 74.
Progesteron; the influence of estradiol, progesterone and relaxin on the peroxidase activity in the uterus, *B* 421.
Progressus, Studiorum –, *B* 125, 329, 332, 378, 559, 561, 563.
Pronephric duct; does the ectodermal proctodaeum participate in the development of the pronephric duct in urodele amphibia, *B* 74.
β-Propiolactone; effets comparés de la β-propiolactone et du formol sur les propriétés inductrices de l'organisateur chez les amphibiens, *B* 117.
Protease; on the protease and amylase production in the midgut gland of young and mature african snails, *B* 60.
–, v. Hurain.
Protective action of irradiated bone marrow cells, *B* 145.
Protein preparation; demonstration of aliinase in a protein preparation from onion, *B* 449.
Proteinfärbung, v. Bromophenol.
Proteins, v. Mitochondria, Bloodplasma.
Protein synthesis, v. *Escherichia coli*.
–, v. Antibodies.
Proteuslipopolysaccharide; Hemmung der durch Proteuslipopolysaccharide gesteigerten Leukozytenemigration *in vitro* durch antiinflammatorische Corticosteroide, *B* 315.
Prothoracic glands; secretory cycle and disappearance of the prothoracic glands in *Tenebrio molitor* L., *B* 445.
Pseudomonas saccharophilia, v. Sucrose.
Psittacosis, v. *Bedsonia* infections.
Psychosen, v. «Taraxein».
Pyrifoline, v. Aspidosperma alkaloids.
Pyrimidine precursors, v. 5-Azauracil.
Pyrogallol, v. Silica gel.
Pyruvic acid, v. Radiation sensitivity.

Quartz-monzonite, v. Pleochroic-halos.
Queen recognition, v. *Apis mellifera* L.

Radiation sensitivity; induced radiation sensitivity with four radiation protective chemicals, *B* 150.

Radioactivité; déplacement de la radioactivité dans le ganglion cervical supérieur après injection de ^{35}S-méthionine, *B* 77.
Rat, v. UV-irradiation.
Rauwolfia amsonieaefolia A. DC.; studies on philippine species of Rauwolfia. 1. Isolation of reserpine and rescinnamine from *Rauwolfia amsoniaefolia*, *B* 353.
Reben; Aufhebung der Knospenruhe von Reben durch Rindite, *B* 153.
–; quantitativer Nachweis eines Abbaus von Zellulose und Lignin in der rollkranken Rebe, *B* 361.
Redox-System; kontraktiles Redox-System bestehend aus reinem Polyvinylalkohol in Gegenwart von 2-Methylnaphtochinon-1,4, *B* 106.
Redoxtitration; eine einfache Apparatur zur serienweisen Redoxtitration, *B* 431.
Reduction, v. Stereochemistry.
'Reeler'-mutation; observations on the neuropathology of 'reeler', a neurological mutation in mice, *B* 460.
Reflex actions, crossed; crossed reflex actions evoked by high threshold muscle afferents, *B* 459.
Refractine, v. Aspidosperma alkaloids.
Regeneration; the importance of autoplastically transplanted pituitaries for survival and for regeneration of adult *Triturus*, *B* 72.
Regenerattypen der Flügelimaginalscheibe bei *Anthereaea pernyi* Guér. und anderen Großschmetterlingen, *B* 539.
Relaxin; the influence of estradiol, progesterone and relaxin on the peroxidase activity in the uterus, *B* 421.
Renal tubular transport of sodium during sodium chloride and sodium bicarbonate loadings in the normal dog, *B* 309.
Renin-Aktivität; Untersuchungen zur intrazellulären Lokalisation der Renin- und Hypertensinase-Aktivität, *B* 36.
Repair tissue, v. Wound healing.
Rescinnamine, v. *Rauwolfia amsoniaefolia*.
Reserpine, v. *Rauwolfia amsoniaefolia*.
–, v. Tail responses.
–, v. Serotonin.
–; an interaction between reserpine, chlorpromazine, and imipramine, *B* 461.
Reserpin bei experimenteller Thyreotoxikose: seine Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes, *B* 546.
Resonanzenergie, v. Polycyclic reductions.
Retinographie, v. Dark adaptation.
Riboflavin-Semichinon; über das Verhalten von Riboflavin-Semichinon gegen Metallionen. Modellstudien zur Metall-Flavoenzymkatalyse, *B* 534.
Ribonuclease, v. Sea urchin.
Ribonucleic acids, v. 5-Azauracil.
Rifomycin IX; two new antibiotics of rifomycin family: rifomycin S and rifomycin SV. Preliminary report, *B* 412.
Rindite; Aufhebung der Knospenruhe von Reben durch Rindite, *B* 153.
Rivea corymbosa L., Lysergsäure-Alkaloide aus der mexikanischen Zauberdroge Ololiuqui (*Rivea corymbosa* L), *B* 414.
Röntgenbestrahlte CBA-Mäuse, v. Splenic cells.
Rollkrankheit, v. Reben.
«Runt disease»; injection à des souris nouveau-nées de cellules hématopoïétiques homologues de donneurs adultes ou embryonnaires. Fréquence de la greffe érythroblastique et de la «runt disease», *B* 563.
Ruzicka-Preis 1960, *B* 128.

^{35}S; der Einbau von ^{35}S in die Kostalknorpel von Meerschweinchen unter Einfluss verschiedener Glucocorticoide, *B* 303.
–, v. Wound healing.
S^{35}-Sulfat, v. Cartilage differentiation.
Salinity, v. Invertebrates.
Salmo salar; quelques problèmes physiologiques posés par le *Salmo salar*. Intérêt de l'étude de la smoltification type de préparation au comportement migratoire, *A* 433.
Scattering of α-particles from nuclei, *A* 217.
Schizophrenie, v. «Taraxein».
Schmetterlinge, v. Flügelimaginalscheibe.
Schneckenwindungen, v. Elektrolytgehalt.
Schwermetallionen, v. Strahlenschädigung.
Sea urchin; inhibition of sea urchin egg cleavage by ribonuclease, I. *Lytechinus variegatus–Arbacia punctulata*, *B* 149.
Sea urchin egg; on a glycoprotein of the sea urchin eggs and its changes following fertilization, *B* 56.
–, v. Microsomes.
Sélection sexuelle; sur le rôle de la sélection sexuelle dans l'évolution, *A* 270.
Selenium; observations on the effects of selenium and antioxidants on exudative diathesis in chicks, *B* 554.
Self-fertilisation in *Ophryotrocha labronica*, *B* 413.
Self-incompatibility; genetic nature of self-incompatibility in annual chrysanthemum, *B* 364.
Seminal plasma, v. Transaminase.
Séparation par chromatographie sur papier des 21 sulfates de corticostéroïdes, *B* 317.
Serotonin inhibition of liver mitochondria swelling *in vitro*, *B* 489.
Serotonin; effect of reserpine analogues on tissue serotonin, *B* 120.
–, v. Brain serotonin.
Serum; Über die Beeinträchtigung der Wirkung von Spindelgiften in der Zellkultur durch menschliches Serum sowie durch Seren verschiedener Tierspezies, *B* 306.
–, the role of proconvertin and Stuart factor in the inactivation of tissue thromboplastin by serum, *B* 455.
–, v. Cholesterin.
–, v. Dextran.
–, v. Serummukoproteine, Thyroxine.
–, v. Transaminase.
Sérum humain, v. Haptoglobines.
Serumcholesterin, v. Glutathione.
α-2-Serum proteins as a possible genetic marker in spontaneous hereditary diabetes mellitus of the chinese hamster (*Cricetulus griseus*), *B* 503.
Serumproteine, v. Phosphorylierung.
Serummukoproteine; quantitative Unterschiede der Serummukoproteine bei verschiedenen Spezies, *B* 186.
Sex determination; genetic and postgenetic sex determination, *A* 274.
SGOT-Wert, v. Transaminase.
Sideramine; über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine, und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotika Sideromycine, *A* 129.
Sideromycine, v. Antibiotika, eisenhaltige.
Silica gel; phenol-mineral interactions: the oxidation of pyrogallol and other *o*-diphenols on silica gel, *B* 358.
Silikate, v. Bodenbildung.
Single bonds; description of steric relationships across single bonds, *A* 521.
Skeletal lesions following ingestion of fluoridated water, *B* 155.
Skeletal muscle; cholinesterase activity in skeletal muscle after botulinum toxin, *B* 458.
Skelettmuskulatur, v. Acetylcholin.
Smoltification, v. *Salmo salar*.
Sodium; renal tubular transport of sodium during sodium chloride and sodium bicarbonate loadings in the normal dog, *B* 309.
Solanocapsin; über die Konstitution von Solanocapsin, *B* 536.
Spasm of large arteries; local constriction and spasm of large arteries elicited by hypothalamic stimulation, *B* 34.
Spermatogenesis, v. *Drosophila melanogaster*.
Spermatozoides, v. Transaminase.
Spinal cord section, v. Muscle atrophy.
Spindelfasern, v. Méiose.
Spindelgift; Über die Beeinträchtigung der Wirkung von Spindelgiften in der Zellkultur durch menschliches Serum sowie durch Seren verschiedener Tierspezies, *B* 306.
Splenic cells; some observations about effects of isologous splenic cells on lethally irradiated mice, *B* 557.
Stage ontogenins, v. Ontogenins.
Staining reaction demonstrating reciprocal activity in Mauthner's cells, *B* 359.
Staining technique, v. Vital staining technique.
Staphylococcal coagulase; inhibitory action of some compounds on staphylococcal coagulase, *B* 406.
Steatorrhoe, v. Gluten toxicity.
Stegobium paniceum L., v. Symbiotes.
Stereochemistry of reduction by complex metal hydrides, *B* 516.
Steroide; enzymatische Hydrierungen im Ring A von Steroiden mittels Streptomyzeten, *B* 355.
–, neuartige Umwandlungen bei den Steroiden, *A* 169.
–, v. Naturstoffe.
–, v. Uterine Growth.
Stickstofftest, v. Moutarde azotée.
Strahlendosis; die von den Leuchtzifferblättern herrührende Strahlendosis in der Schweiz, *A* 342.
Strahlenschädigung; zur Rolle von Schwermetallionen im Wirkungsmechan smus von Strahlenschädigung und Strahlenschutz, *B* 468.
Strahlenschutz, v. Strahlenschädigung.

Strahlenschutzwirkung von Apresolin und C. 5864-Su(2-Octahydro-1-azocynil-äthyl-guanidin), *B* 75.
Strahlungsschäden, v. Splenic cells.
Streptomyces-Sporen, «stachlige»; elektronenoptische Untersuchungen über die Entstehung «stachliger» Streptomyces-Sporen, *B* 142.
Streptomyces, v. Butyropyrrothine.
Streptomyzeten; enzymatische Hydrierungen im Ring A von Steroiden mittels Streptomyzeten, *B* 355.
Stripping film, v. Electrostatic flashing.
Stuart factor, v. Thromboplastin.
Submaxillary gland, v. Adrenalin.
Sucrose; studies on biosynthesis of sucrose, *B* 202.
Sulfate uptake, v. Lacrymal glands.
Sulfinsäuren, v. Transsulfuration.
Sulfonamide, v. Bromsulphalein-Clearance.
Sulphurylation, v. Polyhydric phenols.
Surface phénomène; adsorption de protéines par les plaquettes sanguines, *B* 26.
Symbiotes; physiology of intracellular symbiotes of *Stegobium paniceum* L. with special reference to amino acid requirements of the host, *B* 311.
Syphilitique infection; l'action empêchante de la γ-globuline standard sur le développement de l'infection syphilitique expérimentale chez le lapin, *B* 512.

Tactile placing reaction; spinal afferent pathway of the tactile placing reaction, *B* 123.
Tail responses; contrasting tail and other responses to morphine and reserpine in rats and mice, *B* 78.
«Taraxein»; serologische Versuche zum Nachweis von «Taraxein», *B* 561.
Teilchenbeschleuniger, v. Hochenergiephysik.
Temperature, v. Invertebrates.
Tenebrio molitor, v. Prothoracic glands.
Terpenoids, v. Monoterpenoids.
Testicule, v. *Lebistes reticulatus*.
Testosterone; effect of testosterone on the nuclear volume of exorbital lacrimal glands of the white rat (Glandula lacrimalis praeparotidea), *B* 285.
–; multiple effects of oestrone and testosterone propionate in combination: simultaneous effects on vaginal keratinization and uterine growth, *B* 544.
Testosteronpropionat, v. Transaminasenaktivität.
Thalassemia; erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and thalassemia, *B* 284.
Thenalidine, v. Gastric ulcers.
Thermogenic system of hibernants, *B* 318.
Thiamine; the effect of methyl alcohol on the conversion of thiamine to thiochrome, *B* 500.
Thiamine and its mono-, di-, triphosphoric esters content of normal rat tissues, *B* 447.
Thiochrome, v. Thiamine.
Thiolutin, v. Butyropyrrothine.
Thiosulfonsäuren, v. Transsulfuration.
Thromboplastin; the role of proconvertin and Stuart factor in the inactivation of tissue thromboplastin by serum, *B* 455.
Thrombozyten, v. Plaquettes sanguines, v. 5-Hydroxytryptamine.
Thrombocytes; the osmotic fragility of thrombocytes of laboratory animals, *B* 542.
Thymidine; genetic and autoradiographic studies of tritiated thymidine in testes of *Drosophila melanogaster*, *B* 67.
Thyreotoxikose, v. Reserpin.
Tissue culture; problems of insect tissue culture, *B* 125.
TMV; glutamic acid-alanine transaminase in tobacco leaves infected with TMV, *B* 407.
–; chemical modifications of virus infectivity: reactions of tobacco mosaic virus and its nucleic acid, *A* 473.
Tobacco, v. TMV.
Trachoma, v. *Bedsonia* infections.
Transaminase; serum and liver glutamate oxalacetate transaminase in hepatectomized rats, *B* 116.
–, serum glutamic; oxaloacetic transaminase after hepatic artery ligature, *B* 375.
–, v. Glutamic acid-alanine transaminase.
Transaminase in seminal plasma of man, *B* 199.
Transaminaseaktivität nach Methyltestosteron-, Testosteronpropionat-, Chlorpromazin- und Methylthiouracilbehandlung, *B* 453.
Transplantation, v. Regeneration.
Transport, active, v. Adsorption.
Transsulfuration; spontane Transsulfuration zwischen organischen Thiosulfonsäuren und Sulfinsäuren, *B* 534.
Trichomonas foetus; Cholesterin und Fettsäuren als Ersatz von Serum in der Kultur von *Trichomonas foetus*, *B* 141.
Trigonellinsynthese; Einfluss der Wurzeln auf die Trigonellinsynthese bei *Coffea arabica*, *B* 454.
Triterpene acids from *Commiphora glandulosa* Schinz, *B* 62.
Triturus, v. Regeneration.
Trypsininhibitoren, v. Hurain.
Trypsinogen; activation of pancreatic trypsinogen by liver and kidney mitochondria, *B* 446.
Tryptamine; some biological properties of two fluoro-derivatives of tryptamine, *B* 200.
D-Tubocurarine; presynaptic effect of D–tubocurarine, *B* 550.
Tubularia; concerning the free amino acids in the hydroid *Tubularia*, *B* 441.
Tumor-cells, v. β-Mercaptopyruvate.
Tumore; genetisch bedingte Tumore und der Gehalt an freien Aminosäuren bei *Nicotiana*, *B* 65.
Tumorentwicklung; Wirkung von Δ^4-Cholesten-3,6-dion auf die Auslösung und Entwicklung von Tumoren, *B* 549.
Tumorogenesis, v. Histamine.
Tumor growth, v. Norethandrolone.
Tyramine, v. Noradrenaline.
Tyrosine ethyl ester, v. Anaphylaxis.
Tyrosine phosphate; tyrosine phosphate on paper chromatograms of *Drosophila melanogaster*, *B* 410.
Thyroxine, radioactive; autoradiographs of human sera tagged with radioactive thyroxine and investigated in immunoelectrophoresis, *B* 198.

Ultraschallwirkung, v. Ultrasound.
Ultrasound; the action of ultrasound on diastase, *B* 486.
Umlagerung der Phenylalkane und ihre Beziehung zur Friedel-Crafts-Reaktion, *B* 332.
Uracil analogues; stimulation of plant development by some uracil analogues, *B* 189.
Ureter, primärer, v. Pronephric duct.
Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid and histamine in the pregnant rat, *B* 209.
Urinary excretion of noradrenaline and adrenaline during acute alcohol intoxication in alcoholic addicts, *B* 467.
Urmundlippe, dorsale, v. β-Propiolactone.
Uterine growth; oestrogen antagonisms: the effects of various steroids on the uterine growth produced in mice by oestriol, *B* 188.
–, v. Keratinization.
Uterus, v. Estradiol.
UV-irradiation; immediate effects of UV-irradiation on the isolated rat blastocyst, *B* 146.
UV-Strahlung, v. Culture.

Vaccinia virus, v. 6-Azauracil riboside.
Vacuum system, ultra high; an ultra-high vacuum system using an oil-diffusion pump with a non-refrigerated isolation trap, *B* 467.
Vago-accessory roots; effects of selective intracranial section and stimulation of vago-accessory roots. I. Afferent fibers from lungs and aortic area. II. Efferent cardio-inhibitory fibers, *B* 556.
Verwitterung, v. Bodenbildung.
Vincamin; studies on the hypoglycemic effect of vincamin, *B* 547.
Virus infectivity; chemical modifications of virus infectivity: reactions of tobacco mosaic virus and its nucleic acid, *A* 473.
Virus particles; sampling of virus particles and macromolecules sedimented in an equilibrium density gradient, *B* 164.
Visual cells; maintenance of visual cells *in vitro*, *B* 363.
Vital staining technique; a modified vital staining technique for amphibian eggs, *B* 165.
Vitamine, v. Naturstoffe.
Vitamin B_{12}; elaboration of vitamin B_{12} by *Escherichia coli*, *B* 187.
Vitamin K_1; the inhibition of antidotal activity of vitamin K_1 against coumarin anticoagulant drugs by its chloro analogue, *B* 428.
Vornierengang, v. pronephric duct.
Vulkanologie; Fortschritte der Vulkanologie, *A* 232.

Wachstumsfaktoren; über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine, und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotika Sideromycine, *A* 129.
–, v. Culture.
Wachstumsförderung, v. Coumarin.
Wedensky-Hemmung, v. Presynaptic effect.
Wood, v. Lignin.
Wound healing; 1. metabolism of ^{35}S in 'repair tissue' of skin wounds during the various phases of healing, *B* 423.

X-rays, v. Iodoacetic acid.

Zapfenerregung, v. Dark adaptation.
Zellkerne, v. Nucleolonema.
Zellkultur, v. Spindelgifte.
Zellulose, v. Reben.
Zyanid-Peroxyd-Test, v. Methemoglobinemie.

TABLE DES AUTEURS - AUTORENREGISTER
TAVOLA DEGLI AUTORI - INDEX OF AUTHORS

A = Articles généraux – Übersichtsreferate – Articoli riassuntivi – Surveys

B = Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

C = Nouveaux livres – Buchbesprechungen – Recensioni – Reviews

D = Informations – Informationen – Informazioni – Notes

Aaronson, S., v. Baker, H., *B* 187.
Abdel Kader, M. M., and Zaki, O., *B* 140.
Adloff, E., v. Siebert, G., *B* 491.
Agnello, E. J., Pinson, R. Jr., Figdor, S. K., Hughes, G. M. K., Ordway, H. W., Bloom, B. M., and Laubach, G. D., *B* 357.
Albert, S., *B* 515.
Alleweldt, G., *B* 153.
Allgén, L.-G., Jönsson, B., Nauckhoff, B., Andersen, M.-L., Huss, I., and Møller Nielsen, I., *B* 325.
Altschul, R., and Moroz, R., *B* 543.
Amiel, J. L., et Mathé, G., *D* 563.
Anbar, M., Aviad, I., Rein, R., and Schorr, S., *B* 443.
Anders, F., und Vester, F., *B* 65.
Andersen, M.-L., v. Allgén, L.-G., *B* 325.
Angervall, L., Enerbäck, L., and Westling, H., *B* 209.
Anner, G., v. Heusler, K., *B* 21.
Antonaccio, L. D., v. Gilbert, B., *B* 61.
Aprison, M. H., and Ferster, C. B., *B* 159.
Archer, A. A. P. G., v. Gilbert, B., *B* 61.
Archer, A. A. P. G., v. Djerassi, C., *B* 532.
Arigoni, D., v. Heusler, K., *B* 21.
Arigoni, D., Barton, D. H. R., Corey, E. J., Jeger, O., Caglioti, L., Dev, Sukh, Ferrini, P. G., Glazier, E. R., Melera, A., Pradhan, S. K., Schaffner, K., Sternhell, S., Templeton, J. F., and Tobinaga, S., *A* 41.
Arigoni, D., v. Schaffner, K., *A* 169.
Arigoni, D., v. Immer, H., *B* 530.
Arnott, S., Davie, A. W., Robertson, J. M., Sim, G. A., and Watson, D. G., *A* 49.
Arnovljević-Brankovič, J., v. Vidovič, V. L., *B* 558.
Arva, V. P., v. Mathieson, D. W., *B* 404.
Aschheim, E., *B* 152, *B* 305.
Augustinsson, K. B., *B* 411.
Aviad, I., v. Anbar, M., *B* 443.
Axelrod, J., *B* 502.

Bach, R., v. Hess, R., *D* 38.
Badanoiu, Al., v. Nicolau, S. Gh., *B* 512.
Baker, H., Frank, O., Pasher, I., Sobotka, H., Nathan, H. A., Hutner, S. H., and Aaronson, S., *B* 187.
Barrett, W. E., v. Stevens, G. de, *B* 113.
Barta, K., und Bartova, A., *B* 201.
Barton, D. H. R., v. Arigoni, D., *A* 41.
Bartova, A., v. Barta, K., *B* 201.
Bassi, Maria, and Bernelli-Zazzera, A., *B* 430.
Bauerová, J., v. Šormová, Z., *B* 189.
Becher, R., v. Wegmüller, F., *D* 383.
Behrens, M., v. Thalacker, R., *B* 165.
Bein, H. J., and Jaques, R., *B* 24.
Bein, H. J., v. Jaques, R., *B* 147.
Belloch-Zimmermann, V., v. Reinholz, Erna, *B* 286.
Benaš, A., v. Keler-Bačoka, M., *B* 488.
Bernal, R. M., Villegas-Castillo, A., and Espejo, O. P., *B* 353.
Bernelli-Zazzera, A., v. Bassi, Maria, *B* 430.
Bertler, Å., Rosengren, A.-M., and Rosengren, E., *B* 418.
Bertler, Å., Hillarp, N.-Å., and Rosengren, E., *B* 419.
Bhate, D. S., Hulyalkar, R. K., and Menon, S. K., *B* 504.
Bhatt, I. N., Venkitasubramaniam, T. A., and Viswanathan, R., *B* 537.
Bickel, H., Gäumann, E., Keller-Schierlein, W., Prelog, V., Vischer, E., Wettstein, A., und Zähner, H., *A* 129.
Bieri, J. G., v. Sondergaard, E., *B* 554.
Bijtel, J. Hubertha, *B* 74.
Birnbaum, D., v. Dikstein, S., *B* 365.
Biswas, B. B., and Sen, S. P., *B* 135.
Blaim, K., *B* 454.
Blaškovič, D., v. Rada, B., *B* 487.
Bloch, H., *A* 255.
Bloom, B. M., v. Agnello, E. J., *B* 357.
Bloom, J., v. Giordano, C., *B* 346.
Blumenthal-Goldschmidt, Shulamith, *B* 29.
Boccacci, M., and Quintiliani, M., *B* 31.
Bois, P., v. Jasmin, G., *B* 212.
Boissonnas, R. A., Guttmann, St., Jaquenoud, P.-A., Konzett, H., and Stürmer, E., *B* 326.
Boissonnas, R. A., v. Konzett, H., *B* 456.
Bolognari, A., *B* 307, *B* 361.
Bon, W. F., *B* 485.
Boréus, L. O., and Chakravarty, N., *B* 192.
Bornschein, H., v. Krejci, F., *B* 377.
Bose, Asoke, *B* 144.
Bösiger, E., *A* 270.
Boström, H., v. Vestermark, A., *B* 408.
Bourrillon, R., v. Got, R., *B* 495.
Bové, J., v. Raacke, I. D., *B* 195.
Bovet, D., Carpi, A., et Virno, M., *A* 1.
Braganca, B. M., v. Ghanekar, D. S., *B* 548.
Braunsteiner, H., Niederberger, P., und Sailer, S., *B* 186.
Brener, Z., v. Brossi, A., *B* 64.
Brenner, M., und Niederwieser, A., *D* 378.
Breuer, Judith, und Lempert, K., *B* 107.
Brintzinger, H., Prijs, B., und Erlenmeyer, H., *D* 468.
Brossi, A., Brener, Z., Pellegrino, J., Stohler, H., und Frey, J. R., *B* 64.
Brown, Barbara L., v. Meier, H., *B* 145.
Brun, R., v. Maggiora, A., *B* 287.
Bucher, Nancy L. R., v. Mazia, D., *B* 215.
Bulder, C. J. E. A., *D* 565.
Burdon, K. L., v. Meyers, W. M., *B* 52.
Burstein, M., v. Rybak, B., *B* 216.
Butler, C. G., *B* 424.
Buzard, J. A., *B* 153.

Caglioti, L., v. Arigoni, D., *A* 41.
Cainelli, G., v. Heusler, K., *B* 21.
Calhoun, D. W., v. Edgren, R. A., *B* 188, *B* 544.

Campani, M., Cortinovis, R., and Zonta, V., *B* 423.
Carpi, A., v. Bovet, D., *A* 1.
Carson, J. F., v. Schwimmer, S., *B* 449.
Casella, E., v. Cavallero, C., *B* 429.
Casu, Anna, *B* 489.
Cavallero, C., and Morera, P., *B* 285.
Cavallero, C., Chiapino, G., Milani, F., and Casella, E., *B* 429.
Černá Jiřina, v. Grünberger, D., *B* 54.
Chakravarti, H. S., v. Guha, S. R., *B* 214.
Chakravarti, H. S., v. Guha, S. R., *B* 451.
Chakravarty, N., v. Boréus, L. O., *B* 192.
Challice, C. E., and Edwards, G. A., *B* 70.
Chao, K.-C., v. Williams, R. P., *B* 501.
Chapman, G. T., v. Mathieson, D. W., *B* 404.
Chart, J. J., v. Stevens, G. de, *B* 113.
Chatterjea, J. M., and Mukherjee, H., *B* 439.
Chen, P. S., v. Mitchell, H. K., *B* 410.
Chiapino, G., v. Cavallero, C., *B* 429.
Cholnoky, L., und Szabolcs, J., *B* 483.
Chury, J., *B* 194.
Chvapil, M., v. Zahradnic, R., *B* 511.
Clark, J. B., v. Frady Janice, *B* 150.
Cocia, Carmine J., v. Harkin, J. M., *B* 80.
Cole, J., and Dearnaley, D. P., *B* 78.
Coletta, M., v. Marco, C. de, *B* 534.
Cone, Nancy J., v. Neuss, N., *B* 302.
Corey, E. J., v. Arigoni, D , *A* 41.
Cornelissen, M. J. W. J., v. Rossum, J. M. van, *B* 373.
Cortinovis, R., v. Campani, M., *B* 423.
Costa, E., Garattini, S., and Valzelli, L., *B* 461.

Dam, H., v. Sondergaard, E., *B* 554.
Da Re, P., and Verlichi, L., *B* 301.
Darwin, J., v. Jordan, W. K., *B* 167.
Daumer, K., v. Frisch, K. von, *A* 289.
Davie, A. W., v. Arnott, S., *A* 49.
Day, Margaret, v. Giarman, N. J., *B* 492.
Dearnaley, D. P., v. Cole, J., *B* 78.
Dengler, H., und Reichel, G., *B* 36.
Deuel, H., v. Hess, R., *D* 38.
Dev, Sukh, v. Arigoni, D., *A* 41.
Di Bella, S., *B* 367.
Dietrich, J., *B* 108.
Dikstein, S., and Birnbaum, D., *B* 365.
Djerassi, C., v. Gilbert, B., *B* 61.
Djerassi, C., v. Fishman, J., *B* 138.
Djerassi, C., Archer, A. A. P. G., George, T., Gilbert, B., Shoolery, J. N., and Johnson, L. F., *B* 532.
Djukanović, A., v. Stefanović, V., *B* 486.
Dodt, E., and Elenius, V., *B* 313.
Dodt, E., und Jessen, K. H., *B* 205.
Dongorozi, C.-S., *B* 351.
Droz, B., v. Verne, J., *B* 77.

Ebner, G., v. Kuhn, W., *B* 106.
Ecklin, B., und Meier, R., *B* 112, *B* 204.
Edery, H., and Schatzberg-Porath, G., *B* 200.
Edgren, R. A., and Calhoun, D. W., *B* 188, *B* 544.
Edwards, G. A., v. Challice, C. E., *B* 70.
Elenius, V., v. Dodt, E., *B* 313.
Eltherington, L. G., v. Hull, L. D., *B* 368.
Emmelin, N., Malm, L., and Strömblad, R., *B* 282.
Enerbäck, L., v. Angervall, L., *B* 209.
Engel, B. G., v. Mathieson, D. W., *B* 404.
Engelmann, F., *B* 69.
Erlenmeyer, H., v. Fallab, S., *B* 59.
Erlenmeyer, H., v. Brintzinger, H., *D* 468.
Erspamer, V., Glässer, A., and Mantegazzini, P., *B* 505.
Erspamer, V., Glässer, A., Nobili, B. M., and Pasini, C., *B* 506.
Eschenmoser, A., v. Stadler, P. A., *B* 283.
Espejo, O. P., v. Bernal, R. M., *B* 353.
Euler, U. S. von, and Lishajko, F., *B* 376.

Fahmy, A. R., Talaat, M., and Zachary, M. A., *B* 375.
Fallab, S., und Erlenmeyer, H., *B* 59.
Fanshier, D. W., v. Kun, E., *B* 55.
Felt, V., v. Lojda, Z., *B* 514.
Ferrini, P. G., v. Arigoni, D., *A* 41.
Ferster, C. B., v. Aprison, M. H., *B* 159.
Figdor, S. K., v. Agnello, E. J., *B* 357.
Fischer, R., et Rudali, G., *B* 33.
Fishman, J., and Djerassi, C., *B* 138.
Flügel, H., v. Schlieper, C., *D* 470.
Follenius, E., et Porte, A., *B* 190.
Fontaine, Joan, v. Retzlaff, E., *B* 359.
Fontaine, M., *A* 433.
Fontanella, L., v. Maffii, G., *B* 422.
Frady, Janice, and Clark, J. B., *B* 150.
Frank, O., v. Baker, H., *B* 187.
Freudenberg, K., *A* 101.
Frey, J. R., v. Brossi, A., *B* 64.
Friedhoff, A. J., v. Goldstein, M., *B* 211, *B* 369.
Frisch, K. von, Lindauer, M., und Daumer, K., *A* 289.

Garattini, S., Kato, R., and Valzelli, L., *B* 120.
Garattini, S., Kato, R., Lamesta, L., and Valzelli, L., *B* 156.
Garattini, S., v. Costa, E., *B* 461.
Gäumann, E., v. Bickel, H., *A* 129.
Gautier, A., *B* 124.
George, T., v. Djerassi, C., *B* 532.
Gertner, S. B., v. Goldstein, M., *B* 369.
Gey, K. F., and Pletscher, A., *B* 372.
Ghadially, F. N., *B* 312.
Ghanekar, D. S., and Braganca, B. M., *B* 548.
Giacobini, E., Izikowitz, S., and Wegmann, A., *B* 467.
Giarman, N. J., Potter, L. T., and Day, Margaret, *B* 492.
Gilbert, B., Antonaccio, L. D., Archer, A. A. P. G., and Djerassi, C., *B* 61.
Gilbert, B., v. Djerassi, C., *B* 532.
Gilboa-Garber, N., Nelken, D., and Gurevitch, J., *B* 542.
Gilchrist, T., and Reed, R. I., *B* 134.
Giordano, C., Bloom, J., and Merrill, J. P., *B* 346.
Giuseppe, L. de, v. Rindi, G., *B* 447.
Glässer, A., and Mantegazzini, P., *B* 213.
Glässer, A., v. Erspamer, V., *B* 505, *B* 506.
Glazier, E. R., v. Arigoni, D., *A* 41.
Gnirss, F., v. Rieder, H. P., *D* 561.
Goldstein, M., Friedhoff, A. J., and Sandler, G., *B* 211.
Goldstein, M., Friedhoff, A. J., Wortis, S. B., and Gertner, S. B., *B* 369.
Got, R., et Bourrillon, R., *B* 495.
Green, M. N., Yerganian, G., and Meier, H., *B* 503.
Groot, C. Th. P. de, v. Rossum, J. M. van, *B* 373.
Gros, C., v. Privat de Garhilhe, M., *B* 414.
Grünberger, D., Černá Jiřina, and Šorm, F., *B* 54.
Gubański, M., and Kurstak, R., *B* 407.
Guha, S. R., and Chakravarti, H. S., *B* 214, *B* 451.
Gupta, P., v. Pant, N. C., *B* 311.
Gupta, S. B., v. Jain, H. K., *B* 364.
Gurevitch, J., v. Gilboa-Garber, N., *B* 542.
Guttmann, St., v. Boissonnas, R. A., *B* 326.

Hadorn, E., v. Mitchell, H. K., *B* 410.
Haeberli, W., *A* 216.
Haex, A. J. Ch., v. Roon, J. H. van, *B* 209.
Hamburgh, M., *B* 460.
Hanson, L. Å., Raunio, V., and Wadsworth, C., *B* 327.
Harkin, J. M., and Cocia, Carmine J., *B* 80.
Hatem, Simone, *B* 158, *B* 494.
Heistracher, B., v. Pillat, B., *B* 519.
Heitz, E., *A* 265.
Hemmerich, P., *B* 534.
Henrotte, J. G., Ranganathan, G., and Krishnamurthi, G., *B* 350.
Heřmanský, F., and Vítek, J., *B* 455.
Hess, R., Bach, R., und Deuel, H., *D* 38.
Heusler, K., Kalvoda, J., Meystre, Ch., Wieland, P., Anner, G., Wettstein, A., Cainelli, G., Arigoni, D., und Jeger, O., *B* 21.
Hillarp, N.-Å., v. Bertler, Å., *B* 419.
Hirschfeld, J., and Söderberg, U., *B* 198.
Hník, P., *B* 326.
Hoffmann, B., v. Wegmüller, F., *D* 383.
Hofmann, A., und Tscherter, A., *B* 414.
Holmqvist, Brigitta, *B* 459.
Horita, A., v. Hull, L. D., *B* 368.
Huffman, J. W., *B* 120.
Huffman, J. W., v. Wheeler, D. M. S., *B* 516.
Hughes, G. M. K., v. Agnello, E. J., *B* 357.
Hull, L. D., Eltherington, L. G., and Horita, A., *B* 368.
Hulyalkar, R. K., v. Bhate, D. S., *B* 504.
Hurkmans, J. A. Th. M., v. Rossum, J. M. van, *B* 373.
Hutner, S. H., v. Baker, H., *B* 187.
Huus, I., v. Allgén, L.-G., *B* 325.

Immer, H., Mihailović, M. Lj., Schaffner, K., Arigoni, D., und Jeger, O., *B* 530.
Isherwood, J. E., v. Quevedo, W. C., *B* 323.
Izikowitz, S., v. Giacobini, E., *B* 467.

Jadassohn, W., v. Maggiora, A., *B* 287.
Jaffé, W. G., und Seidl, Dinah S. de, *B* 505.
Jain, H. K., and Gupta, S. B., *B* 364.
Jande, S. S., *B* 440.
Janković, B. D., and Isaković, K., *B* 420.
Jaquenoud, P.-A., v. Boissonnas, R. A., *B* 326.
Jaques, B., v. Mathieson, D. W., *B* 404.
Jaques, R., v. Bein, H. J., *B* 24.
Jaques, R., und Meier, R., *B* 75.
Jaques, R., Küttner, K., Bein, H. J., und Meier, R., *B* 147.
Jaques, R., and Meier, R., *B* 371.
Jasmin, G., Bois, P., and Mongeau, A., *B* 212.
Jayle, M. F., v. Pasqualini, J. R., *B* 317.
Jeger, O., v. Heusler, K., *B* 21.
Jeger, O., v. Arigoni, D., *A* 41.
Jeger, O., v. Schaffner, K., *A* 169.
Jeger, O., v. Immer, H., *B* 530.
Jeljaszewicz, J., and Wlodarczak, K., *B* 406.
Jessen, K. H., v. Dodt, E., *B* 205.
Johnson, L. F., v. Djerassi, C., *B* 532.
Jong, J. de, v. Roon, J. H. van, *B* 209.
Jönsson, B., v. Allgén, L.-G., *B* 325.
Jordan, W. K., and Darwin, J., *B* 167.
Joyet, G., und Miller, M., *A* 342.

Káldor, A., and Szabó, Z., *B* 547.
Kalvoda, J., v. Heusler, K., *B* 21.
Kanwar, K. C., *B* 355.
Kaplan, W. D., and Sisken, J. E., *B* 67.
Kappeler, H., and Schwyzer, R., *B* 415.
Kára, J., v. Šorm, F., *B* 304.
Karády, S., v. Nagy, S., *B* 121.
Kato, R., v. Garattini, S., *B* 120, *B* 156.
Kato, R., *B* 427.
Keler-Bačoka, M., Pučar, Z., and Benaš, A., *B* 488.
Keller-Schierlein, W., v. Bickel, H., *A* 129.
Klaus, W., Lüllmann, H., und Muscholl, E., *B* 498.
Klausner, Claire, v. Kun, E., *B* 55.
Klyne, W., and Prelog, V., *A* 521.
Kmentova, V., v. Schreiber, V., *B* 466.
Knight, P. L., v. Wostmann, B. S., *B* 500.
Koch, G., *B* 490.
Konieczna-Marczýnska, B., and Skowron-Cendrzak, A., *B* 463.
Konzett, H., v. Boissonnas, R. A., *B* 326.
Konzett, H., and Boissonnas, R. A., *B* 456.
Kradolfer, F., v. Wyss, W., *B* 141.
Krejci, F., Thalmann, R., und Bornschein, H., *B* 377.
Kriesten, K., v. Weber, W., *B* 540.
Krishnamurthi, G., v. Henrotte, J. G., *B* 350.
Kritchevsky, D., Langan, J., and Whitehouse, M. W., *B* 452.
Krupp, P., und Monnier, M., *B* 206.
Kubišta, V., v. Novotný, I., *B* 457.
Kühl, Ilse, und Schubert, K., *B* 549.
Kuhn, H., und Sperling, W., *A* 237.
Kuhn, H. J., v. Kuhn, W., *B* 106.
Kuhn, W., Ebner, G., Kuhn, H. J., und Walters, D. H., *B* 106.
Kuk-Meiri, S., and Lichtenstein, N., *B* 114.
Kun, E., Klausner, Claire, and Fanshier, D. W., *B* 55.
Kurstak, R., v. Gubanski, M., *B* 407.
Küttner, K., v. Jaques, R., *B* 147.

Lahn, V., v. Petera, V., *B* 453.
Lal, M. B., and Srivastava, S. C., *B* 185.
Lallier, R., *B* 117.
Lamesta, L., v. Garattini, S., *B* 156.
Langan, J., v. Kritchevsky, D., *B* 452.
Laubach, G. D., v. Agnello, E. J., *B* 357.
Laudahn, G., *B* 444.
Ledoux, L., and Metz, C. B., *B* 149.
Lempert, K., v. Breuer, Judith, *B* 107.
Lemppenau, M. E., *B* 281.
Lemppenau, Marga, *B* 539.
Libonati, M., and Segre, G., *B* 314.
Lichtenstein, N., v. Kuk-Meiri, S., *B* 114.
Lilleheil, G., and Naess, K., *B* 550.
Lindauer, M., v. Frisch, K. von, *A* 289.
Lindner, Eva-Brita, v. Privat de Garhilhe, M., *B* 414.
Lishajko, F., v. Euler, U. S. von, *B* 376.
Lojda, Z., and Felt, V., *B* 514.
Longinelli, A., *B* 439.
Lotmar, Ruth, *B* 303.
Lott, H. V., *D* 431.
Lowenthal, J., MacFarlane, J. A., and McDonald, K. M., *B* 428.
Lüllmann, H., v. Klaus, W., *B* 498.
Lundberg, A., and Norsell, U., *B* 121.

MacFarlane, J. A., v. Lowenthal, J., *B* 428.
Mach, F., *B* 142.
Machova, J., *B* 553.
Maffii, G., v. Sensi, P., *B* 412.
Maffii, G., Fontanella, L., Schiatti, P., und Testa, E., *B* 422.
Maggiora, A., Brun, R. et Jadassohn, W., *B* 287.
Magos, L., *B* 197.
Makower, R. U., v. Schwimmer, S., *B* 449.
Malini, S., *B* 496.
Malm, L., v. Emmelin, N., *B* 282.
Malortie, R. v., v. Siebert, G., *B* 491.
Mantegazzini, P., v. Glässer, A., *B* 213.
Mantegazzini, P., v. Erspamer, V., *B* 505.
Marco, C. de, und Coletta, M., *B* 534.
Marinari, U. M., e Nanni, G., *B* 510.
Markov, G. G., v. Tsanev, R. G., *B* 448.
Martignoni, M. E., *D* 125.
Mascitelli-Coriandoli, E., *B* 546.
Mathé, G., v. Amiel, J. L., *D* 563.
Mathieson, D. W., Jaques, B., Chapman, G. T., Arva, V. P., and Engel, B. G., *B* 404.
Mazelis, M., v. Schwimmer, S., *B* 449.
Mazia, D., and Bucher, Nancy L. R., *B* 215.
Mazur, Y., and Sondheimer, F., *B* 181.
McDonald, K. M., v. Lowenthal, J., *B* 428.
Meier, H., v. Green, M. N., *B* 503.
Meier, H., and Brown, Barbara L., *B* 145.
Meier, R., v. Jaques, R., *B* 75, *B* 147, *B* 371.
Meier, R., v. Ecklin, B., *B* 112.
Meier, R., v. Wyss, W., *B* 141.
Meier, R., und Ecklin, B., *B* 204.
Meier, R., v. Schär, B., *B* 315.
Melera, A., v. Arigoni, D., *A* 41.
Melichar, O., v. Šormová, Z., *B* 189.
Menke, W., *B* 537.
Menon, S. K., v. Bhate, D. S., *B* 504.
Merrill, J. P., v. Giordano, C., *B* 346.
Metz, C. B., v. Ledoux, L., *B* 149.
Meyer, K. F., *A* 261.
Meyer, K., v. Spuhler, V., *B* 509.
Meyers, W. M., and Burdon, K. L., *B* 52.
Meystre, Ch., v. Heusler, K., *B* 21.
Mihailović, M. Lj., v. Immer, H., *B* 530.
Milani, F., v. Cavallero, C., *B* 429.
Miller, M., v. Joyet, G., *A* 342.
Mitchell, H. K., Chen, P. S., and Hadorn, E., *B* 410.
Modi, V. V., and Patwa, D. K., *B* 352.
Mokrasch, L. C., *B* 318.
Møller Nielsen, I., v. Allgén, L.-G., *B* 325.
Mongeau, A., v. Jasmin, G., *B* 212.
Monnier, M., v. Krupp, P., *B* 206.
Monroy, A., and Vittorelli, M. L., *B* 56.
Monroy, A., *B* 114.
Morera, P., v. Cavallero, C., *B* 285.
Moroz, R., v. Altschul, R., *B* 543.
Morrill, J. B., Jr., *B* 441.
Moser, H., *A* 385.
Moussatché, H., et Prouvost-Danon, A., *B* 118.
Mukherjee, H., v. Chatterjea, J. N., *B* 439.
Müller, J. M., v. Thomas, A. F., *B* 62.
Müller, M., v. Škreb, N., *B* 146.
Muscholl, E., v. Klaus, W., *B* 498.

Naess, K. v. Lilleheil, G., *B* 550.
Nagy, S., Rédei, A., and Karády, S., *B* 121.
Nair, P. P., *B* 193.
Nanni, G., v. Marinari, U. M., *B* 510.
Nathan, H. A., v. Baker, H., *B* 187.
Nauckhoff, B., v. Allgén, L.-G., *B* 325.
Nayar, J. K., v. Pant, N. C., *B* 311.
Nelken, D., v. Gilboa-Garber, N., *B* 542.
Nenitzescu, C. D., *B* 332.
Neumann, J., *B* 538.
Neuss, N., and Cone, Nancy J., *B* 302.
Nicolau, S. Gh., et Badanoiu, Al., *B* 512.
Niederberger, P., v. Braunsteiner, H., *B* 186.
Niederwieser, A., v. Brenner M., *D* 378.
Nikodijević, B., and Vanov, S., *B* 464.
Nobili, B. M., v. Erspamer, V., *B* 506.
Norsell, U., v. Lundberg, A., *B* 121.
Novotný, I., and Kubišta, V., *B* 457.

Ochs, Gertrud, *B* 361.
Okada, T. S., *B* 160.
Ordway, H. W., v. Agnello, E. J., *B* 357.

Paasonen, M. K., and Pletscher, A., *B* 30.
Pant, N. C., Gupta, P., and Nayar, J. K., *B* 311.
Parenti, U., *B* 413.
Pasher, I., v. Baker, H., *B* 187.
Pasini, C., v. Erspamer, V., *B* 506.
Pasqualini, J. R., Zelnik, R., et Jayle, M. F., *B* 317.
Pasternak, R. A., v. Wiesendanger, H. U. D., *D* 467.
Patwa, D. K., v. Modi, V. V., *B* 352.
Paul, K. G., and Wiqvist, N., *B* 421.
Pellegrino, J., v. Brossi, A., *B* 64.
Petera, V., und Lahn, V., *B* 453.
Pilet, P. E., *B* 111.
Pillat, B., und Heistracher, B., *B* 519.
Piller, M., *B* 321.
Pinson, R. J., v. Agnello, E. J., *B* 357.
Pistorius, C. W. F. T., *B* 447.
Pletscher, A., v. Paasonen, M. K., *B* 30.
Pletscher, A., v. Gey, K. F., *B* 372.
Porath, J., v. Privat de Garhilhe, M., *B* 414.
Porte, A., v. Follenius, E., *B* 190.

Potter, L. T., v. Giarman, N. J., *B* 492.
Povoa, H., Jr., and Villela, G. G., *B* 199.
Prabhu, K. A., v. Shukla, J. P., *B* 202.
Pradhan, S. K., v. Arigoni, D., *A* 41.
Preiswerk, P., *A* 222.
Prelog, V., v. Bickel, H., *A* 129.
Prelog, V., v. Klyne, W., *A* 521.
Prijs, B., v. Brintzinger, H., *D* 468.
Privat de Garhilhe, Gros, C., Porath, J., and Lindner, Eva-Brita, *B* 414.
Prouvost-Danon, A., v. Moussatché, H., *B* 118.
Pučar, M., v. Keler-Bačoka, M., *B* 488.

Quevedo, W. C., and Isherwood, J. E., *B* 323.
Quintiliani, M., v. Boccacci, M., *B* 31.
Qutob, Z., *B* 426.

Raacke, I. D., and Bové, J., *B* 195.
Rada, B., Blašković, D., Šorm, F., and Škoda, J., *B* 487.
Ranganathan, G., v. Henrotte, J. G., *B* 350.
Rauch, S., *B* 499.
Raunio, V., v. Hanson, L. Å., *B* 327.
R-Candela, R., *B* 320.
Rédei, A., v. Nagy, S., *B* 121.
Reed, R. I., v. Gilchrist, T., *B* 134.
Reichel, G., v. Dengler, H., *B* 36.
Rein, R., v. Anbar, M., *B* 443.
Reinholz, Erna, Belloch-Zimmermann, V., und Wirth, Christl, *B* 286.
Renzi, A. H., v. Stevens, G. de, *B* 113.
Rerabek, J., *B* 557.
Retzlaff, E., and Fontaine, Joan, *B* 359.
Rieder, H. P., Ritzel, G., Spiegelberg, H., und Gnirss, F., *D* 561.
Rinderknecht, H., *D* 430.
Rindi, G., and Giuseppe, L. de, *B* 447.
Ripperger, H., v. Schreiber, K., *B* 536.
Risse, H. J., v. Tiedemann, H., *B* 319.
Rittmann, A., *A* 232.
Ritzel, G., v. Rieder, H. P., *D* 561.
Robertson, J. M., v. Arnott, S., *A* 49.
Röckert, H., and Sunzel, H., *B* 155.
Röhrborn, G., *A* 523.
Roon, J. H. van, Haex, A. J. Ch., Seeder, W. A., and Jong, J. de, *B* 209.
Rosengren, A.-M., v. Bertler, Å., *B* 418.
Rosengren, E., v. Bertler, Å., *B* 418, *B* 419.
Rossi, F., and Zatti, M., *B* 513.
Rossum, J. M. van, Cornelissen, M. J. W. J., Groot, C. Th. P. de, and Hurkmans, J. A. Th. M., *B* 373.
Roussev, G. K., *B* 329.
Rudali, G., v. Fischer, R., *B* 33.
Rudolf, J., v. Schlieper, C., *D* 470.
Rudolph, G., *B* 551.
Rybak, B., et Burstein, M., *B* 216.
Rybák, M., v. Schreiber, V., *B* 466.

Sailer, S., v. Braunsteiner, H., *B* 186.
Saint-Guily, B., *A* 337.
Salmon, J., *B* 26.
Sandler, G., v. Friedhoff, A. J., *B* 211.
Saxén, L., v. Vainio, T., *B* 27.
Schadé, J. P., and Waal, F. C. de, *B* 162.
Schaffner, K., v. Arigoni, D., *A* 41.
Schaffner, K., Arigoni, D., und Jeger, O., *A* 169.
Schaffner, K., v. Immer, H., *B* 530.
Schär, B., und Meier, R., *B* 315.
Schatzberg-Porath, G., v. Edery, H., *B* 200.
Schenk, H. R., v. Wegmüller, F., *D* 383.
Schiatti, P., v. Maffii, G., *B* 422.
Schlieper, C., Flügel, H., and Rudolf, J., *D* 470.
Schlittler, E., and Taylor, W. I., *A* 244.
Schmidt, A., v. Siebert, G., *B* 491.
Schopfer, J.-F., v. Turian, G., *B* 138.
Schorr, S., v. Anbar, M., *B* 443.
Schotté, O. E., and Tallon, A., *B* 72.
Schreiber, K., und Ripperger, H., *B* 536.
Schreiber, V., Rybák, M., and Kmentova, V., *B* 466.
Schubert, K., v. Kühl, Ilse, *B* 549.
Schwimmer, S., Carson, J. F., Makower, R. U., Mazelis, M., and Wong, F. F., *B* 449.
Schwyzer, R., v. Kappeler, H., *B* 415.
Šebesta, K., v. Šormová, Z., *B* 189.
Seeder, W. A., v. Roon, J. H. van, *B* 209.
Segre, G., v. Libonati, M., *B* 314.
Seidl, Dinah S. de, v. Jaffé, W. G., *B* 505.
Sen, S. P., v. Biswas, B. B., *B* 135.
Sensi, P., Timbal, M. T., and Maffii, G., *B* 412.
Shah, R. V., *B* 165.
Shamma, M., *B* 484.
Sherlock, Margaret H., Sperber, N., and Topliss, J., *B* 184.
Shoolery, J. N., v. Djerassi, C., *B* 532.
Shukla, J. P., and Prabhu, K. A., *B* 202.
Siebert, G., Schmitt, A., Malortie, R. v., und Adloff, E., *B* 491.
Siegel, S. M., *B* 358.
Sim, G. A., v. Arnott, S., *A* 49.
Šimáně, Z., and Urbančik, R., *B* 148.
Sisken, J. E., v. Kaplan, W. D., *B* 67.
Škoda, J., v. Šorm, F., *B* 304.
Škoda, J., v. Rada, B., *B* 487.
Skowron-Cendrzak, A., v. Konieczna-Marczýnska, B., *B* 463.
Škreb, N., and Müller, M., *B* 146.
Smith, A. C., and Weel, P. B. van, *B* 60.
Sobotka, H., v. Baker, H., *B* 187.
Söderberg, U., v. Hirschfeld, J., *B* 198.
Sondergaard, E., Bieri, J. G., and Dam, H., *B* 554.
Sondheimer, F., v. Mazur, Y., *B* 181.
Sorkin, E., *A* 249.
Šorm, F., v. Grünberger, D., *B* 54.
Šorm, F., v. Šormová, Z., *B* 189.
Šorm, F., Škoda, J., and Kára, J., *B* 304.
Šorm, F., v. Rada, B., *B* 487.
Šormová, Z., Šebesta, K., Bauerová, J., Melichar, O., and Šorm, F., *B* 189.
Sperber, N., v. Sherlock, Margaret H., *B* 184.
Sperling, W., v. Kuhn, H., *A* 237.
Sperti, L., and Xamin, E., *B* 556.
Spiegelberg, H., v. Rieder, H. P., *D* 561.
Spuhler, V., und Meyer, K., *B* 509.
Srivastava, S. C., v. Lal, M. B., *B* 185.
Srivastava, U. S., *B* 445.
Stadler, P. A., Eschenmoser, A., Sundt, E., Winter, M., und Stoll, M., *B* 283.
Stähelin, H., *B* 306.
Staehelin, M., *A* 473.
Stefanović, V., Djukanović, A., Velašević, K., and Zivanović, D., *B* 486.
Sternhell, S., v. Arigoni, D., *A* 41.
Sterzl, J., *B* 518.
Stevens, G. de, Werner, L. H., Barrett, W. E., Chart, J. J., and Renzi, A. H., *B* 113.
Stohler, H., v. Brossi, A., *B* 64.
Stolk, A., *B* 507, *B* 508.
Stoll, A., *A* 85.
Stoll, M., v. Stadler, P. A., *B* 283.
Strömblad, B. C. R., v. Emmelin, N., *B* 282.
Strömblad, B. C. R., *B* 417, *B* 458.
Stürmer, E., v. Boissonnas, R. A., *B* 326.
Sundt, E., v. Stadler, P. A., *B* 283.
Sunzel, H., v. Röckert, H., *B* 155.
Suter, E., *A* 258.
Szabó, Z., v. Káldor, A., *B* 547.
Szabolcs, J., v. Cholnoky, L., *B* 483.
Szybalski, W., *B* 164.

Talaat, M., v. Fahmy, A. R., *B* 375.
Tallon, A., v. Schotté, O. E., *B* 72.
Taylor, T. G., *B* 109.
Taylor, W. I., v. Schlittler, E., *A* 244.
Templeton, J. F., v. Arigoni, D., *A* 41.
Tényi, M., v. Tiszai, A., *B* 116.
Testa, E., v. Maffii, G., *B* 422.
Thalacker, R., und Behrens, M., *B* 165.
Thalmann, R., v. Krejci, F., *B* 377.
Thomas, A. F., and Müller, J. M., *B* 62.
Tiedemann, H., und Risse, H. J., *B* 319.
Timbal, M. T., v. Sensi, P., *B* 412.
Tiszai, A., and Tényi, M., *B* 116.
Tobinaga, S., v. Arigoni, D., *A* 41.
Toivonen, S., v. Vainio, T., *B* 27.
Topliss, J., v. Sherlock, Margaret H., *B* 184.
Toussaint, Ch., and Vereerstraeten, P., *B* 309.
Tsanev, R. G., and Markov, G. G., *B* 448.
Tscherter, A., v. Hofmann, A., *B* 414.
Turian, G., et Schopfer, J.-F., *B* 138.

Ugazio, G., *B* 349.
Urbančik, R., v. Šimáně, Z., *B* 148.
Utzinger, G. E., *B* 136.

Vainio, T., Saxén, L., and Toivonen, S., *B* 27.
Valzelli, L., v. Garattini, S., *B* 120, *B* 156.
Valzelli, L., v. Costa, E., *B* 461.
Vanov, S., v. Nikodijević, B., *B* 464.
Velašević, K., v. Stefanović, V., *B* 486.
Vella, F., *B* 284.
Venkitasubramaniam, T. A., v. Bhatt, I. N., *B* 537.
Vereerstraeten, P., v. Toussaint, Ch., *B* 309.
Verlichi, L., v. Da Re, P., *B* 301.
Verne, J., et Droz, B., *B* 77.
Vester, F., v. Anders, F., *B* 65.
Vester, F., *B* 279.
Vestermark, A., and Boström, H., *B* 408.
Vidovič, V. L., et Arnovljević-Brankovič, J., *B* 558.
Villegas-Castillo, A., v. Bernal, R. M., *B* 353.
Villela, G. G., v. Povoa, H., Jr., *B* 199.
Viret, J. P., *D* 559.
Virno, M., v. Bovet, D., *A* 1.
Vischer, E., v. Bickel, H., *A* 129.
Vischer, E., und Wettstein, A., *B* 355.
Viswanathan, R., v. Bhatt, I. N., *B* 537.
Vítek, J., v. Heřmanský, F., *B* 455.
Vittorelli, M. L., v. Monroy, A., *B* 56.

Waal, F. C. de, v. Schadé, J. P., *B* 162.
Wadsworth, C., v. Hanson, L. Å., *B* 327.
Wallenberger, F. T., *D* 83.
Walters, D. H., v. Kuhn, W., *B* 106.
Wannier, G. H., *A* 229.
Waser, P. G., *B* 347.
Watson, D. G., v. Arnott, S., *A* 49.

Weber, W., und Kriesten, K., *B* 540.
Weckman, N., *B* 34.
Weel, P. B. van, v. Smith, A. C., *B* 60.
Wegmann, A., v. Giacobini, E., *B* 467.
Wegmüller, F., Becher, R., Hoffmann, B., und Schenk, H. R., *D* 383.
Wèrner, L. H., v. Stevens, G. de, *B* 113.
Westling, H., v. Angervall, L., *B* 209.
Wettstein, A., v. Heusler, K., *B* 21.
Wettstein, A., v. Bickel, H., *A* 129.
Wettstein, A., v. Vischer, E., *B* 355.
Wettstein, A., *D* 432.
Wheeler, D. M. S., and Huffman, J. W., *B* 516.
Whitehouse, M. W., v. Kritchevsky, D., *B* 452.
Wieland, P., v. Heusler, K., *B* 21.
Wiesendanger, H. U. D., and Pasternak, R. A., *D* 467.
Willems, J., *B* 530.
Williams, R. P., and Chao, K.-C., *B* 501.
Wilson, J. M., *B* 403.
Winter, M., v. Stadler, P. A., *B* 283.
Wiqvist, N., v. Paul, K. G., *B* 421.
Wirth, Christl, v. Reinholz, Erna, *B* 286.
Witschi, E., *A* 274.
Wlodarczak, K., v. Jeljaszewicz, J., *B* 406.
Wong, F. F., v. Schwimmer, S., *B* 449.
Wortis, S. B., v. Goldstein, M., *B* 369.
Wostmann, B. S., and Knight, P. L., *B* 500.
Wyss, W., Kradolfer, F., und Meier, R., *B* 141.

Xamin, E., v. Sperti, L., *B* 556.

Yerganian, G., v. Green, M. N., *B* 503.
Yoshida, Masao, *B* 363.

Zachary, M. A., v. Fahmy, A. R., *B* 375.
Zähner, H., v. Bickel, H., *A* 129.
Zahradníc, R., and Chvapil, M., *B* 511.
Zaki, O., v. Abdel Kader, M. M., *B* 140.
Zatti, M., v. Rossi, F., *B* 513.
Zeller, E. A., *A* 399.
Zelnik, R., v. Pasqualini, J. R., *B* 317.
Zinnari, A., *B* 446.
Zivanović, D., v. Stefanović, V., *B* 486.
Zonta, A., v. Campani, M., *B* 423.

Fasc. I (15. I. 60) pag. 1– 40
Fasc. II (15. II. 60) pag. 41– 84
Fasc. III (15. III. 60) pag. 85–128
Fasc. IV (15. IV. 60) pag. 129–168
Fasc. V (15. V. 60) pag. 169–216
Fasc. VI (15. VI. 60) pag. 217–288
Fasc. VII (15. VII. 60) pag. 289–336
Fasc. VIII (15. VIII. 60) pag. 337–384
Fasc. IX (15. IX. 60) pag. 385–432
Fasc. X (15. X. 60) pag. 433–472
Fasc. XI (15. XI. 60) pag. 473–520
Fasc. XII (15. XII. 60) pag. 521–568

408 Rush